

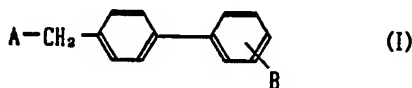


## 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

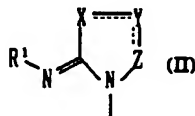
(51) 国際特許分類 5 C07D 261/14, 263/48, 263/58 C07D 271/06, 271/10, 277/42 C07D 277/82, 285/08, 413/10 C07D 413/12, 417/10 A61K 31/41, 31/42, 31/425	A1	(11) 国際公開番号 WO 94/04516  (43) 国際公開日 1994年3月3日 (03.03.1994)
(21) 国際出願番号 PCT/JP93/01134 (22) 国際出願日 1993年8月11日 (11. 08. 93)  (30) 優先権データ 特願平4/214094 1992年8月11日 (11. 08. 92) JP 特願平5/68706 1993年3月26日 (26. 03. 93) JP  (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 湧永製薬株式会社 (WAKUNAGA SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP] 〒541 大阪府大阪市中央区伏見町4丁目2番14号 Osaka, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 平田晃隆 (HIRATA, Terukage) [JP/JP] 坂江伸也 (SAKAE, Nobuya) [JP/JP] 田村浩一 (TAMURA, Koichi) [JP/JP] 奥平正泰 (OKUHIRA, Masayasu) [JP/JP] 天野浩貴 (AMANO, Hirotaka) [JP/JP] 横本正治 (YOKOMOTO, Masaharu) [JP/JP] 野見山淳 (NOMIYAMA, Jun) [JP/JP] 〒729-64 広島県高田郡甲田町下甲立1624 湧永製薬株式会社内 Hiroshima, (JP) (74) 代理人 弁理士 有賀三幸, 外 (ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AT (欧州特許), BE (欧州特許), CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), IE (欧州特許), IT (欧州特許), JP, LU (欧州特許), MC (欧州特許), NL (欧州特許), PT (欧州特許), SE (欧州特許), US.  添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : BIPHENYLMETHANE DERIVATIVE AND MEDICINE CONTAINING THE SAME

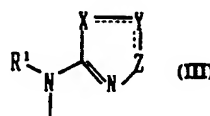
(54) 発明の名称 ビフェニルメタン誘導体及びこれを含有する医薬



(I)



(II)



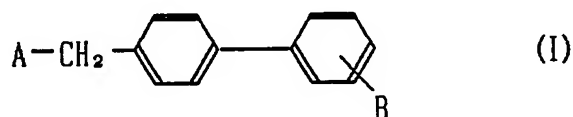
(III)

## (57) Abstract

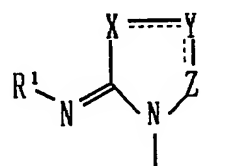
A biphenylmethane derivative represented by general formula (I), a salt thereof, and a remedy for circulatory system diseases containing the same, wherein A represents the group (II) or (III) wherein R<sup>1</sup> represents hydrogen, lower alkyl, lower cycloalkyl, optionally substituted phenyl, optionally substituted aralkyl, optionally substituted acyl, or amino acid residue; X represents oxygen or sulfur; Y represents nitrogen or =CR<sup>2</sup>-; Z represents oxygen, nitrogen or =CR<sup>3</sup>- (excluding the case where both of Y and Z represent nitrogen simultaneously); R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> represent each independently hydrogen, halogen, optionally substituted lower alkyl, optionally protected carboxyl, lower cycloalkyl, lower alkenyl, lower alkoxy, lower alkylthio or aryl, or alternatively R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and the adjacent carbon atoms may be combined together to form an optionally substituted benzene ring; and B represents cyano, optionally protected carboxyl or optionally protected tetrazol-5-yl. This compound has such potent angiotensin II antagonism and hypotensive effect that it is useful for treating circulatory system diseases such as hypertension, cardiac diseases and cerebral apoplexy.

## (57) 要約

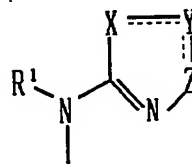
次の一般式 (I)



〔式中、Aは基



又は



(ここで、 $R^1$ は水素原子、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアシル基又はアミノ酸残基を示し、 $X$ は酸素原子又は硫黄原子を示し、 $Y$ は窒素原子又は基 $=CR^2-$ を示し、 $Z$ は酸素原子、窒素原子又は基 $=CR^3-$ を示し(但し、 $Y$ 及び $Z$ は同時に窒素原子ではない)、 $R^2$ 及び $R^3$ は互いに独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ基、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基又はアリアル基を示すか又は $R^2$ 、 $R^3$ 及びこれらと隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよいベンゼン環を形成してもよい)を示し、 $B$ はシアノ基、保護されていてもよいカルボキシ基又は保護されていてもよいテトラゾール-5-イル基を示す。]

で表わされるピフェニルメタン誘導体又はその塩、及びこれを含有する循環器系疾患治療剤。この化合物は、強力なアンジオテンシンII拮抗作用及び血圧降下作用を有し、高血圧症、心臓疾患、脳卒中等の循環器系疾患治療剤として有用である。

## 情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア  
AU オーストラリア  
BB パラバードス  
BE ベルギー  
BF ブルキナ・ファソ  
BG ブルガリア  
BJ ベナン  
BR ブラジル  
BY ベラルーシ  
CA カナダ  
CF 中央アフリカ共和国  
CG コンゴ  
CH スイス  
CI コート・ジボアール  
CM カメルーン  
CN 中国

CS チェコスロヴァキア  
CZ チェッコ共和国  
DE ドイツ  
DK デンマーク  
ES スペイン  
FI フィンランド  
FR フランス  
GA ガボン  
GB イギリス  
GN ギニア  
GR ギリシャ  
HU ハンガリー  
IE アイルランド  
IT イタリア  
JP 日本  
KP 朝鮮民主主義人民共和国

KR 大韓民国  
KZ カザフスタン  
LI リヒテンシュタイン  
LK スリランカ  
LU ルクセンブルグ  
LV ラトヴィア  
MC モナコ  
MG マダガスカル  
ML マリ  
MN モンゴル  
MR モーリタニア  
MW マラウイ  
NE ニジェール  
NL オランダ  
NO ノルウェー  
NZ ニュー・ジーランド

PL ポーランド  
PT ポルトガル  
RO ルーマニア  
RU ロシア連邦  
SD スーダン  
SE スウェーデン  
SI スロベニア  
SK スロヴァキア共和国  
SN セネガル  
TD チャド  
TG トーゴ  
UA ウクライナ  
US 米国  
UZ ウズベキスタン共和国  
VN ヴェトナム

## 明 細 書

## ビフェニルメタン誘導体及びこれを含有する医薬

技術分野

本発明は強力なアンジオテンシンII拮抗作用及び血圧降下作用を有する新規なビフェニルメタン誘導体又はこれらの塩に関する。

背景技術

アンジオテンシンIIはレニン-アンジオテンシン系の活性本体であり、強力な血管収縮作用と副腎皮質におけるアルドステロンの合成・分泌を促進する作用を有し、高血圧の原因物質として知られている。また、その作用は種々の標的器官、例えば副腎皮質、腎臓、細動脈、交感神経末梢上にある特異的受容体によって仲介されると考えられている。

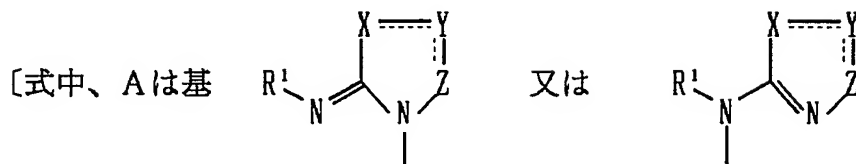
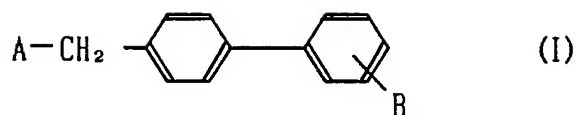
レニン-アンジオテンシン系の薬理的阻害により降圧作用を示す物質としては、これまでにカプトプリルやエナラプリル等のアンジオテンシン変換酵素阻害剤、アンジオテンシンII拮抗剤及びレニン阻害剤が知られている。これらのうち、アンジオテンシンII拮抗剤としては、アンジオテンシンII様ペプチドであるサラシン（[Sar<sup>1</sup>, Ala<sup>8</sup>] AGII）のほか、イミダゾール誘導体（特開昭56-7103号公報、特開昭56-71074号公報、特表平3-501020号公報）、ピラゾール誘導体（特開平3-218371号公報）等の非ペプチド性誘導体も見出されている。

しかしながら、ペプチド性誘導体においては、生体内半減期が短く、経口投与での有効性もなく、更に有意なアゴニスト活性も有していることから臨床への応用は難しく、また非ペプチド性誘導体においても、未だ临床上使用されている薬剤はない。

斯かる実情において、本発明者らは、临床上優れた薬剤を提供すべく、鋭意研究を行った結果、下記一般式(I)で表される新規ビフェニルメタン誘導体が優れたアンジオテンシンII拮抗作用を有し、高血圧症、心臓疾患、脳卒中等の循環器系疾患治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

発明の開示

本発明は次の一般式(I)



(ここで、 $\text{R}^1$ は水素原子、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアシル基又はアミノ酸残基を示し、Xは酸素原子、硫黄原子又は基 $=\text{CH}-$ を示し、Yは窒素原子又は基 $=\text{CR}^2-$ を示し、Zは酸素原子、窒素原子又は基 $=\text{CR}^3-$ を示し(但し、Y及びZは同時にヘテロ原子ではない)、 $\text{R}^2$ 及び $\text{R}^3$ は互いに独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ基、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基又はアリール基を示すか又は $\text{R}^2$ 、 $\text{R}^3$ 及びこれらと隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよいベンゼン環を形成してもよい)を示し、Bはシアノ基、保護されていてもよいカルボキシ基又は保護されていてもよいテトラゾール-5-イル基を示し、 $\text{---}$ は二重結合又は単結合を示す。]

で表わされるビフェニルメタン誘導体又はその塩に係るものである。

また、本発明は上記ビフェニルメタン誘導体又はその塩(I)を有効成分とする循環器系疾患治療剤に係るものである。

また、本発明は、上記ビフェニルメタン誘導体又はその塩(I)の血圧降下剤等の循環器系疾患治療剤に代表される医薬への使用に係るものである。

更にまた、本発明は、上記ビフェニルメタン誘導体又はその塩(I)の有効量を投与することの特徴とする循環器系疾患の治療方法に係るものである。

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明において、(I)式の各置換基の説明に用いられる「低級」とは、該置換基が直鎖又は分岐状の基であるときには炭素数1~7、好ましくは1~5の基を



意味し、環状の基であるときは炭素数 3～7 の基を意味する。

R<sup>1</sup>で示される低級アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基等が挙げられる。

また、R<sup>1</sup>で示されるシクロ低級アルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

R<sup>1</sup>で示される置換基を有していてもよいフェニル基としては、フェニル基の他、例えばトリル、クロロフェニル、ジクロロフェニル、トリクロロフェニル、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、トリフルオロフェニル、ニトロフェニル、ジニトロフェニル、シアノフェニル等の該環上において低級アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基等で 1～3 置換されたフェニル基が挙げられる。

R<sup>1</sup>で示される置換基を有していてもよいアラルキル基としては、例えばベンジル基、フェネチル基、ベンズヒドリル基、トリチル基の他、例えばカルボキシベンジル、メトキシカルボニルベンジル等の該環上においてカルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基等で 1～3 置換されたアラルキル基が挙げられる。

R<sup>1</sup>で示される置換基を有していてもよいアシル基としては、アルカノイル基、シクロ低級アルカノイル基、低級アルケノイル基、シクロ低級アルケノイル基、低級アルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、カルバモイル基、芳香族アシル基及び低級アルキルスルホニル基等が挙げられる。

R<sup>1</sup>で示されるアルカノイル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、ノナノイル等の炭素数 1～10 のアルカノイル基のほか、例えばクロロアセチル、ブromoアセチル、ジクロロアセチル、トリフルオロアセチル、クロロプロピオニル、テトラフルオロプロピオニル等のハロ低級アルカノイル基、例えばヒドロキシアセチル、ジヒドロキシアセチル、ヒドロキシプロピオニル、ヒドロキシブチリル等のヒドロキシ低級アルカノイル基、例えばメトキシアセチル、エトキシアセチル、メトキシプロピオニル、エトキシプロピオニル等のアルコキシ低級アルカノイル基、例えばシアノアセチル、シアノプロピオニル、シアノブチリル等のシアノ低級アルカノイル基、例えばシクロプロピル

アセチル、シクロプロピルプロピオニル、シクロペンチルプロピオニル、シクロヘキシルプロピオニル等のシクロアルキル低級アルカノイル基、例えばフェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリル等のアリール低級アルカノイル基、例えばフェノキシアセチル、クロロフェノキシアセチル、フェノキシプロピオニル等のアリールオキシ低級アルカノイル基、例えばチオフエンアセチル、フランアセチル、ピリジンアセチル等のヘテロアリール低級アルカノイル基等が挙げられる。

R<sup>1</sup>で示されるシクロ低級アルカノイル基としては、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチルカルボニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基の他、カルボキシシクロペンチルカルボニル、カルボキシシクロヘキシルカルボニル等のカルボキシル基（当該カルボキシル基が、メトキシカルボニルオキシメチル基、*t*-ブトキシカルボニルオキシエチル基、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基等の生体内で容易に脱離する保護基で保護されているものも含む）で置換されたシクロ低級アルカノイル基等が挙げられる。

R<sup>1</sup>で示される低級アルケノイル基としては、例えば、アクリロイル基、メタクリロイル基、クロトノイル基、ペンテノイル基の他、カルボキシアクリロイル、カルボキシクロトノイル等のカルボキシル基（当該カルボキシル基が、メトキシカルボニルオキシメチル基、*t*-ブトキシカルボニルオキシエチル基、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基等の生体内で容易に脱離する保護基で保護されているものも含む）で置換されたアルケノイル基が挙げられる。

R<sup>1</sup>で示されるシクロ低級アルケノイル基としては、シクロペンテニルカルボニル基、シクロヘキセニルカルボニル基の他、カルボキシシクロペンテニルカルボニル、カルボキシシクロヘキセニルカルボニル等のカルボキシル基（当該カルボキシル基が、メトキシカルボニルオキシメチル基、*t*-ブトキシカルボニルオキシエチル基、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基等の生体内で容易に脱離する保護基で保護されているものも含む）で置換されたシクロ低級アルケノイル基等が挙げられる。

R<sup>1</sup>で示される低級アルコキシカルボニル基としては、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、n-ブトキシカルボニル基、t-ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

R<sup>1</sup>で示されるアラルキルオキシカルボニル基としては、例えばベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等が挙げられる。

R<sup>1</sup>で示されるカルバモイル基としては、カルバモイル基の他、例えばメチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル等の低級アルキルカルバモイル基及びピロリジンカルボニル、ピペリジンカルボニル、モルホリンカルボニル等の環状カルバモイル基が挙げられる。

R<sup>1</sup>で示される芳香族アシル基としては、例えばベンゾイル、ナフトイル等のアロイル基；例えばトルオイル、クロロベンゾイル、フルオロベンゾイル、ブromoベンゾイル、ヨードベンゾイル、シアノベンゾイル、ニトロベンゾイル、トリフルオロメチルベンゾイル、カルボキシベンゾイル（当該カルボキシ基が、メトキシカルボニルオキシメチル基、t-ブトキシカルボニルオキシエチル基、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル基、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル基等の生体内で容易に脱離する保護基で保護されているものも含む）、メトキシカルボニルベンゾイル、ジメトキシカルボニルベンゾイル、2-カルボキシ-6-ニトロベンゾイル、2-エトキシカルボニル-6-ニトロベンゾイル、ヒドロキシベンゾイル、メトキシベンゾイル、トリフルオロメトキシベンゾイル、メルカプトベンゾイル、メチルチオベンゾイル、アミノベンゾイル、アセチルベンゾイル、テトラゾリルベンゾイル等の該環上において低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロ低級アルキル基、ハロ低級アルコキシ基、カルボキシ基、生体内で容易に脱離し得る保護基を有するカルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、低級アルキルチオ基、メルカプト基、アミノ基、低級アルカノイル基、テトラゾリル基等で1～3置換されたアロイル基；例えばチオフェンカルボニル（テノイル）、フランカルボニル（フロイル）、ピリジンカルボニル、ピラジンカルボニル、チアゾールカルボニル、ベンゾチオフェンカルボニル、イソオキサゾールカルボニル等のヘテロイル基；例えばメチルチオフェンカルボニル、クロロチオフェンカルボニル、

シアノチオフェンカルボニル、ニトロチオフェンカルボニル、トリフルオロメチルチオフェンカルボニル、カルボキシチオフェンカルボニル、メトキシカルボニルチオフェンカルボニル、ヒドロキシチオフェンカルボニル、メトキシチオフェンカルボニル、メルカプトチオフェンカルボニル、メチルチオチオフェンカルボニル、アミノチオフェンカルボニル、アセチルチオフェンカルボニル、メチルフランカルボニル、クロロフランカルボニル、シアノフランカルボニル、ニトロフランカルボニル、トリフルオロメチルフランカルボニル、カルボキシフランカルボニル、メトキシカルボニルフランカルボニル、ヒドロキシフランカルボニル、メトキシフランカルボニル、メルカプトフランカルボニル、メチルチオフランカルボニル、アミノフランカルボニル、アセチルフランカルボニル、メチルピリジンカルボニル、クロロピリジンカルボニル、シアノピリジンカルボニル、ニトロピリジンカルボニル、トリフルオロメチルピリジンカルボニル、カルボキシピリジンカルボニル、メトキシカルボニルピリジンカルボニル、ヒドロキシピリジンカルボニル、メトキシピリジンカルボニル、メルカプトピリジンカルボニル、メチルチオピリジンカルボニル、アミノピリジンカルボニル、アセチルピリジンカルボニル、カルボキシピラジンカルボニル、メチルチアジアゾールカルボニル、メチルイソオキサゾールカルボニル等の該環上において低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、ハロ低級アルキル基、カルボキシ基、アルコキシ基、ヒドロキシ基、低級アルキルチオ基、メルカプト基、アミノ基、低級アルカノイル基等で1～3置換されたヘテロイル基；ベンゼンスルホニル基；及びトルエンスルホニル、フルオロベンゼンスルホニル、トリフルオロベンゼンスルホニル、クロロベンゼンスルホニル、ジクロロベンゼンスルホニル、ブromoベンゼンスルホニル、シアノベンゼンスルホニル等の該環上において低級アルキル基、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基等で1～3置換されたベンゼンスルホニル基が挙げられる。

R<sup>1</sup>で示される低級アルキルスルホニル基としては、例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル等が挙げられる。

R<sup>1</sup>で示されるアミノ酸残基としては、例えばグリシル基、ロイシル基、バリル基、アラニル基、フェニルアラニル基、アラニル-アラニル基、グリシル-バ

リル基、グリシルーグリシルーバリル基の他、これらの官能基がアシル基や低級アラルキル等のペプチド化学で慣用の保護基で保護されたアミノ酸残基も含まれる。

$R^2$ 及び $R^3$ で示される置換基を有していてもよい低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル等の低級アルキル基のほか、例えばヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル等のヒドロキシ低級アルキル基、例えばクロロメチル、クロロエチル、ブロモメチル、ジクロロメチル、トリフルオロメチル等のハロ低級アルキル基、例えばメトキシメチル、エトキシメチル、ジメトキシエチル等のアルコキシ低級アルキル基、カルボキシエチル、カルボキシエチル等のカルボキシ低級アルキル基、例えば、エトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルメチル等のアルコキシカルボニル基等が挙げられる。

また、 $R^2$ 及び $R^3$ がこれと隣接する炭素原子と共にフェニル環を形成する場合には、該環上には低級アルキル、低級アルコキシル、ハロゲン原子等の置換基を有していてもよい。

$R^2$ 及び $R^3$ で示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子である。

$R^2$ 及び $R^3$ で示される保護されていてもよいカルボキシル基の保護基とは、比較的容易に開裂して、対応する遊離カルボキシル基を生じる任意のものを意味する。その具体例としては、例えば低級アルキル基（例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*t*-ブチル基など）、アラルキル基（例えば、ベンジル基など）あるいはアリール基（例えば、フェニル基など）等の加水分解や接触還元等の緩和な条件で処理することにより脱離するもの；あるいは、低級アルカノイルオキシ低級アルキル基（例えば、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基など）、低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基（例えば、メトキシカルボニルオキシメチル基、1-エトキシカルボニルオキシエチル基など）、シクロ低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基（例えば、シクロヘキシルカルボニルオキシメチル基、シクロペンチルカルボニルオキシメチル基など）、低級アルコキシメチル基（例えば、メトキシメチル基など）、ラクtonil基（例えば、フ

タリジル基など)、ジ低級アルキルアミノ低級アルキル基(例えば、1-ジメチルアミノエチル基など)、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル基等の生体内で容易に脱離するものなどが挙げられる。

$R^2$ 及び $R^3$ で示されるシクロ低級アルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

$R^2$ 及び $R^3$ で示される低級アルケニル基としては、ビニル基、アリル基、イソプロペニル基等が挙げられる。

$R^2$ 及び $R^3$ で示される低級アルコキシル基としては、メトキシル基、エトキシル基、プロポキシル基、*n*-ブトキシル基、*t*-ブトキシル基等が挙げられる。

$R^2$ 及び $R^3$ で示される低級アルキルチオ基としては、メチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基等が挙げられる。

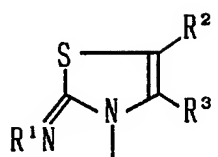
$R^2$ 及び $R^3$ で示されるアリール基としては、フェニル基、トリル基、キシリル基、メシチル基、ナフチル基等が挙げられる。

Bで示される保護されていてもよいカルボキシル基の保護基とは、 $R^2$ 及び $R^3$ で示される保護されていてもよいカルボキシル基の保護基と同じものが挙げられる。

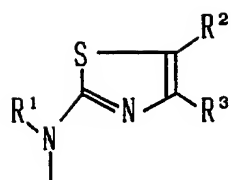
また、Bで示される保護されていてもよいテトラゾール-5-イル基の保護基としては、例えばトリフェニルメチル基、2-テトラヒドロピラニル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基等が挙げられる。

Aで示される基の好ましいものとしては、チアゾリン環、チアゾール環、オキサゾリン環、オキサゾール環、ベンゾチアゾリン環、ベンゾチアゾール環、ベンゾオキサゾリン環、ベンゾオキサゾール環、1,3,4-チアジアゾリン環、1,3,4-チアジアゾール環、1,3,4-オキサジアゾリン環、1,3,4-オキサジアゾール環、1,2,4-チアジアゾリン環状、1,2,4-チアジアゾール環、1,2,4-オキサジアゾリン環、1,2,4-オキサジアゾール環、イソオキサゾリン環又はイソオキサゾール環を有する基が挙げられる。

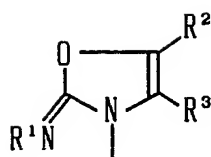
かかるAの好ましい例としては、次の式(A-1)～(A-18)で表わされる基が挙げられる。



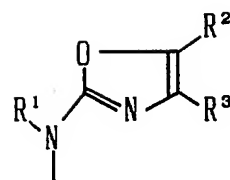
(A-1)



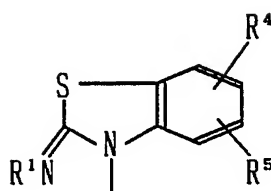
(A-2)



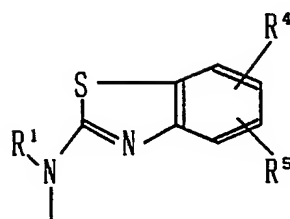
(A-3)



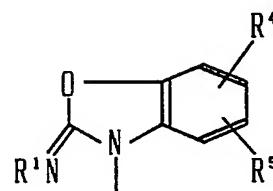
(A-4)



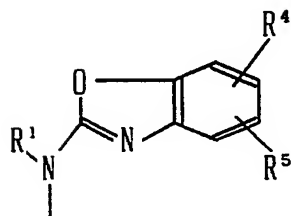
(A-5)



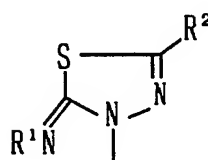
(A-6)



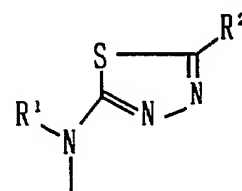
(A-7)



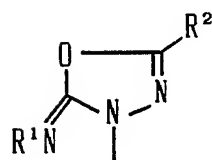
(A-8)



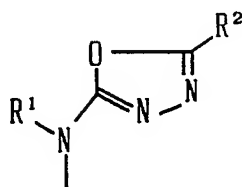
(A-9)



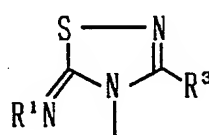
(A-10)



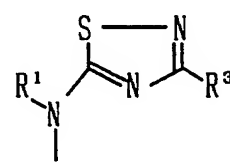
(A-11)



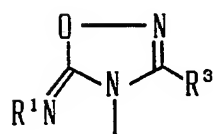
(A-12)



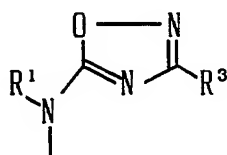
(A-13)



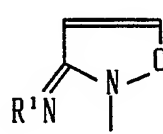
(A-14)



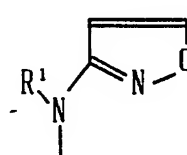
(A-15)



(A-16)



(A-17)



(A-18)

〔式中、 $R^1$ 及び $R^2$ は前記と同じものを示し、 $R^4$ 及び $R^5$ は置換基を示す〕

これらの基Aのうち、2-イミノチアゾリニル基(A-1)、2-イミノオキサゾリニル基(A-3)、2-イミノベンゾチアゾリニル基(A-5)、2-イミノベンゾオキサゾリニル基(A-7)、2-イミノ-1,3,4-チアジアゾリニル基(A-9)、2-イミノ-1,3,4-オキサジアゾリニル基(A-11)、5-イミノ-1,2,4-チアジアゾリニル基(A-13)、5-イミノ-1,2,4-オキサジアゾリニル基(A-15)又は3-イミノ-イソオキサゾリニル基(A-17)が特に好ましい。

Aで示される基の好ましい具体例としては、例えば2-アセチルイミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-アセチルイミノ-5-シクロプロピルチアゾリン-3-イル、2-プロピオニルイミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-プロピオニルイミノ-5-シクロプロピルチアゾリン-3-イル、2-ブチリルイミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-ブチリルイミノ-5-シクロプロピルチアゾリン-3-イル、2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-シクロプロピルチアゾリン-3-イル、2-バレロイルイミノ-5-メチルチアゾリン-3-イル、2-バレロイルイミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-バレロイルイミノ-5-シクロプロピルチアゾリン-3-イル、2-シクロブチルカルボニルイミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-シクロペンチルカルボニルイミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-トリフルオロアセチルイミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-ベンゾイルイミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-5-n-プロピルチアゾリン-3-イル、2-(2-フルオロベンゾイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(2-ブロモベンゾイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(2-ヨードベンゾイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(2-ニトロベンゾイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(2-メトキシベンゾイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(2-トルオイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(2-トリフルオロメトキシベンゾイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(2-シアノベンゾイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(2-メトキシカルボニルベンゾイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(2-エトキシカルボニ



ルベンゾイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(2-カルボキシベンゾイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(2-スルホベンゾイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(2,6-ジクロロベンゾイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(1-ナフトイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(2-ナフトイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(2-テノイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(3-テノイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(2-フロイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(3-フロイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-ニコチノイルイミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-イソニコチノイルイミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-ピコリノイルイミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(2-カルボキシニコチノイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(4-カルボキシニコチノイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(3-カルボキシイソニコチノイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(3-カルボキシピコリノイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-フェニルアセチルイミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、3-フェニルプロピオニルイミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-フェノキシアセチルイミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-チオフェンアセチルイミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-フランアセチルイミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-エタンスルホニルイミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-プロパンスルホニルイミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-ベンゼンスルホニルイミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-(4-トルエンスルホニル)イミノ-5-エチルチアゾリン-3-イル、2-アセチルイミノ-5-エチルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-アセチルイミノ-5-n-プロピルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-アセチルイミノ-5-シクロプロピルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-プロピオニルイミノ-5-エチルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-プロピオニルイミノ-5-n-プロピルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-プロピオニルイミノ-5-シクロプロピルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-ブチリルイミノ-5-エチルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-ブチリルイミノ-5-n-プロピルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-ブチリルイミノ-5-シクロプロピルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-エチルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-n-ブ

ロピルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5  
 -n-ブチルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-シクロブチルカルボニルイミノ  
 -5-エチルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-シクロブチルカルボニルイミノ  
 -5-n-プロピルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-シクロペンチルカルボニル  
 イミノ-5-エチルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-シクロペンチルカルボニ  
 ルイミノ-5-n-プロピルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-ベンゾイルイミノ  
 -5-エチルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-5  
 -エチルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-5-n  
 -プロピルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-(2-トリフルオロメチルベンゾイ  
 ル)イミノ-5-エチルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-(2-トリフルオロメチ  
 ルベンゾイル)イミノ-5-n-プロピルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、2-(2-メ  
 トキシカルボニルベンゾイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-4-カルボキシ-3-イル、  
 2-(2-メトキシカルボニルベンゾイル)イミノ-5-n-プロピルチアゾリン-4-カルボ  
 キシ-3-イル、2-(2-カルボキシベンゾイル)イミノ-5-エチルチアゾリン-4-カル  
 ボキシ-3-イル、2-(2-カルボキシベンゾイル)イミノ-5-n-プロピルチアゾリン-4  
 -カルボキシ-3-イル、2-プロピオニルイミノ-ベンゾチアゾリン-3-イル、2-シ  
 クロプロピルカルボニルイミノ-ベンゾチアゾリン-3-イル、2-シクロプロピル  
 カルボニルイミノ-5-, 6-ジメチル-ベンゾチアゾリン-3-イル、2-アセチルイミ  
 ノ-5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン-3-イル、2-アセチルイミノ-5-エチル-1, 3, 4  
 -チアジアゾリン-3-イル、2-アセチルイミノ-5-n-プロピル-1, 3, 4-チアジアゾ  
 リン-3-イル、2-アセチルイミノ-5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾリン-3-イ  
 ル、2-アセチルイミノ-5-n-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾリン-3-イル、2-アセチル  
 イミノ-5-エチルチオ-1, 3, 4-チアジアゾリン-3-イル、2-プロピオニルイミノ-5  
 -メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン-3-イル、2-プロピオニルイミノ-5-エチル-1, 3, 4  
 -チアジアゾリン-3-イル、2-プロピオニルイミノ-5-n-プロピル-1, 3, 4-チアジア  
 ゾリン-3-イル、2-プロピオニルイミノ-5-シクロプロピル-1, 3, 4-チアジアゾリ  
 ン-3-イル、2-プロピオニルイミノ-5-n-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾリン-3-イル、  
 2-ブチリルイミノ-5-メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン-3-イル、2-ブチリルイミノ  
 -5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾリン-3-イル、2-ブチリルイミノ-5-n-プロピル-1, 3,

4-チアジアゾリン-3-イル、2-ブチリルイミノ-5-シクロプロピル-1,3,4-チアジ  
アゾリン-3-イル、2-ブチリルイミノ-5-n-ブチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、  
2-ブチリルイミノ-5-t-ブチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-ブチリルイミ  
ノ-5-エチルチオ-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-ブチリルイミノ-5-ヒドロ  
キシメチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-ブチリルイミノ-5-クロロ-1,3,4  
-チアジアゾリン-3-イル、2-ブチリルイミノ-5-ブロモ-1,3,4-チアジアゾリン-3  
-イル、2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾリン-3  
-イル、2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3  
-イル、2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-n-プロピル-1,3,4-チアジアゾリ  
ン-3-イル、2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-シクロプロピル-1,3,4-チア  
ジアゾリン-3-イル、2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-n-ブチル-1,3,4-チ  
アジアゾリン-3-イル、2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-t-ブチル-1,3,4-  
チアジアゾリン-3-イル、2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-エチルチオ-1,3,  
4-チアジアゾリン-3-イル、2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-ヒドロキシメ  
チル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-ク  
ロロ-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-ブ  
ロモ-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-バレロイルイミノ-5-メチル-1,3,4-チア  
ジアゾリン-3-イル、2-バレロイルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-  
イル、2-バレロイルイミノ-5-n-プロピル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-バ  
レロイルイミノ-5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-バレロイ  
ルイミノ-5-n-ブチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-バレロイルイミノ-5-  
エチルチオ-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-シクロブチルカルボニルイミノ-5  
-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-シクロペンチルカルボニルイミノ-5  
-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-カルボキシシクロペンチルカルボ  
ニル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-シクロヘキシルカル  
ボニルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-カルボキシシクロ  
ヘキシルカルボニル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-カ  
ルボキシシクロペンテニルカルボニル)イミノ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾリン  
-3-イル、2-(2-カルボキシシクロペンテニルカルボニル)イミノ-5-エチル-1,3,4

-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-カルボキシシクロペンテニルカルボニル)イミノ-5-プロピル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-カルボキシシクロペンテニルカルボニル)イミノ-5-イソプロピル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-カルボキシシクロペンテニルカルボニル)イミノ-5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-ピバロイルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-ヘキサノイルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-クロトノイルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-メトキシアセチルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-エトキシアセチルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-トリフルオロアセチルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-ベンゾイルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-5-n-プロピル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-5-n-ブチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-5-クロロ-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(3-クロロベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(4-クロロベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-フルオロベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(3-フルオロベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(4-フルオロベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-ブロモベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(3-ブロモベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(4-ブロモベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-ヨードベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-ニトロベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(3-ニトロベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(4-ニトロベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-メトキシベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(3-メトキシベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(4-メトキシベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チア

ジアゾリン-3-イル、2-(2-トルオイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(3-トルオイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(4-トルオイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-トリフルオロメトキシベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-シアノベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(3-シアノベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(4-シアノベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-メトキシカルボニルベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(3-メトキシカルボニルベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(4-メトキシカルボニルベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-カルボキシベンゾイル)イミノ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-カルボキシベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-カルボキシベンゾイル)イミノ-5-プロピル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-カルボキシベンゾイル)イミノ-5-イソプロピル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-カルボキシベンゾイル)イミノ-5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(3-カルボキシベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(4-カルボキシベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-スルホベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(3-スルホベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(4-スルホベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2,4-ジメトキシベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(1-ナフトイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-ナフトイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-テノイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(3-テノイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(3-クロロ-2-テノイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(3-クロロ-4-メタン

スルホニル-2-テノイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(3-カルボキシ-2-テノイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-カルボキシ-3-テノイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(4-カルボキシ-3-テノイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-フロイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(3-フロイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(3-カルボキシ-2-フロイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-カルボキシ-3-フロイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(4-カルボキシ-3-フロイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-ニコチノイルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-イソニコチノイルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-ピコリノイルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-メチルチオニコチノイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(4-メチル-1,2,3-チアゾール-5-カルボニル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(5-メチル-イソオキサゾール-3-カルボニル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-フェニルアセチルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-クロロフェニル)アセチルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、3-フェニルプロピオニルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、4-フェニルブチルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、3-フェニル-2-(t-ブトキシカルボニルアミノ)プロピオニルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、3-フェニル-2-アミノプロピオニルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-フェノキシアセチルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-クロロフェノキシアセチル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-チオフエンアセチルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-フランアセチルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-シンナモイルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(3-シクロヘキシル)プロパノイルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-エタンスルホニルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-プロパンスルホニルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-ベンゼンスルホニルイミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、

2-(4-トルエンスルホニル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-カルボキシチオフェン-3-スルホニル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-メトキシカルボニルベンゼンスルホニル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-(2-カルボキシベンゼンスルホニル)イミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾリン-3-イル、2-アセチルイミノ-5-エチルチオオキサゾリン-3-イル、2-プロピオニルイミノ-5-エチルチオオキサゾリン-3-イル、2-ブチリルイミノ-5-エチルオキサゾリン-3-イル、2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-エチルオキサゾリン-3-イル、2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-5-エチルオキサゾリン-3-イル、2-(2-カルボキシベンゾイル)イミノ-5-エチルオキサゾリン-3-イル、2-プロピオニルイミノ-ベンゾオキサゾリン-3-イル、2-シクロプロピルカルボニルイミノ-ベンゾオキサゾリン-3-イル、2-アセチルイミノ-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾリン-3-イル、2-プロピオニルイミノ-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾリン-3-イル、2-ブチリルイミノ-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾリン-3-イル、2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾリン-3-イル、2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾリン-3-イル、2-(2-カルボキシベンゾイル)イミノ-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾリン-3-イル、[N-メチル-N-(5-メチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-n-ブチル-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-アセチル-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-アセチル-N-(5-シクロプロピルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-プロピオニル-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-プロピオニル-N-(5-n-プロピルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-プロピオニル-N-(5-シクロプロピルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-ブチリル-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-ブチリル-N-(5-n-プロピルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-ブチリル-N-(5-シクロプロピルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-シクロプロピルカルボニル-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-シクロプロピルカルボニル-N-(5-n-プロピルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-シクロプロピルカルボニル-N-(5-シクロプロピルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-バレロイル-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-バレロイル-N-(5-n-プロピルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-バレロイル-N-(5-シクロプロピルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-

ヘキサノイル-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-ヘキサノイル-N-(5-n-プロピルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-ヘキサノイル-N-(5-シクロプロピルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-シクロブチルカルボニル-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-シクロブチルカルボニル-N-(5-n-プロピルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-シクロブチルカルボニル-N-(5-シクロプロピルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-t-ブチルオキシカルボニル-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-エトキシカルボニル-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-ベンゾイル-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-(2-クロロベンゾイル)-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-ベンジル-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-(3-メトキシカルボニルベンジル)-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-(3-カルボキシベンジル)-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-(2-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンジル)-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-フェナシル-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-(2-シアノフェニル)-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-(2,4-ジニトロフェニル)-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-(4-ホルホルノカルボニル)-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-ニコチノイル-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-(2-クロロニコチノイル)-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボニル)-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-エタンスルホニル-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-n-プロパンスルホニル-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-ベンゼンスルホニル-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-(2-クロロベンゼンスルホニル)-N-(5-エチルチアゾール-2-イル)]アミノ、N-(5-メチルチアゾール-4-カルボキシ-2-イル)アミノ、N-(5-エチルチアゾール-4-カルボキシ-2-イル)アミノ、N-(5-n-プロピルチアゾール-4-カルボキシ-2-イル)アミノ、N-(5-n-ブチルチアゾール-4-カルボキシ-2-イル)アミノ、N-(5-n-ペンチルチアゾール-4-カルボキシ-2-イル)アミノ、[N-アセチル-N-(5-エチルチアゾール-4-カルボキシ-2-イル)]アミノ、[N-アセチル-N-(5-n-プロピルチアゾール-4-カルボキ



シ-2-イル)]アミノ、[N-アセチル-N-(5-シクロプロピルチアゾール-4-カルボキシ-2-イル)]アミノ、[N-プロピオニル-N-(5-エチルチアゾール-4-カルボキシ-2-イル)]アミノ、[N-プロピオニル-N-(5-n-プロピルチアゾール-4-カルボキシ-2-イル)]アミノ、[N-プロピオニル-N-(5-シクロプロピルチアゾール-4-カルボキシ-2-イル)]アミノ、[N-ブチリル-N-(5-エチルチアゾール-4-カルボキシ-2-イル)]アミノ、[N-ブチリル-N-(5-n-プロピルチアゾール-4-カルボキシ-2-イル)]アミノ、[N-ブチリル-N-(5-シクロプロピルチアゾール-4-カルボキシ-2-イル)]アミノ、[N-シクロプロピルカルボニル-N-(5-エチルチアゾール-4-カルボキシ-2-イル)]アミノ、[N-シクロプロピルカルボニル-N-(5-n-プロピルチアゾール-4-カルボキシ-2-イル)]アミノ、[N-シクロブチルカルボニル-N-(5-シクロプロピルチアゾール-4-カルボキシ-2-イル)]アミノ、[N-シクロブチルカルボニル-N-(5-n-ブチルチアゾール-4-カルボキシ-2-イル)]アミノ、[N-ベンゾイル-N-(5-エチルチアゾール-4-カルボキシ-2-イル)]アミノ、[N-(2-クロロベンゾイル)-N-(5-エチルチアゾール-4-カルボキシ-2-イル)]アミノ、[N-(2-クロロベンゾイル)-N-(5-n-プロピルチアゾール-4-カルボキシ-2-イル)]アミノ、[N-プロピオニル-N-(ベンゾチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-シクロプロパンカルボニル-N-(ベンゾチアゾール-2-イル)]アミノ、[N-シクロプロパンカルボニル-N-(5,6-ジメチルーベンゾチアゾール-2-イル)]アミノ基等が挙げられる。

また、本発明の化合物(I)は薬理的に許容される酸付加塩及び塩基付加塩を形成することができる。酸付加塩としては、例えば(i)塩酸、硫酸などの鉱酸との塩、(ii)ギ酸、クエン酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、マレイン酸などの有機カルボン酸との塩、(iii)メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メシチレンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を挙げることができ、また塩基付加塩としては、例えば、(i)ナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属との塩、(ii)カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩、(iii)アンモニウム塩、(iv)トリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、シクロヘキシルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナ

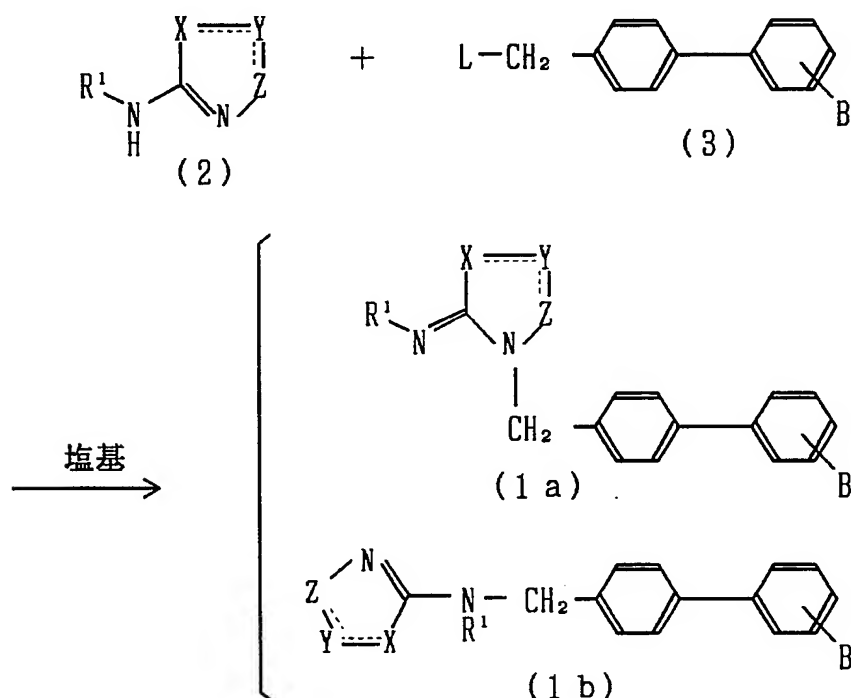
ミン、N, N' -ジベンジルエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩を挙げることができる。

また、本発明の化合物(I)は、未溶媒和型のみならず、水和物若しくは溶媒和物としても存在することができる。従って、本発明の化合物は、そのすべての結晶型及び水和若しくは溶媒和物を含むものである。

また、本発明の化合物(I)は、不斉炭素原子を有するものが含まれるため、光学活性体として存在し得る。これらの光学活性体も本発明の化合物に包含される。更に、本発明化合物(I)の中には、2個以上の不斉炭素原子を有するものがあり、それらは異なる立体異性体(シス型、トランス型)として存在し得る。これらの立体異性体もまた本発明の化合物に包含される。

本発明の一般式(I)で示される化合物は種々の方法によって製造されるが、その好ましい例として以下の製造方法1及び2が挙げられる。

#### 製造方法1



〔式中、R<sup>1</sup>、B、X、Y、Z及び—は前記と同じ意味を示し、Lはハロゲン原子又はスルホニルオキシ基を示す〕

すなわち、一般式(2)で示されるアゾール誘導体と一般式(3)で示されるビフェ

ニルメチルハライド誘導体を塩基の存在下縮合させることによって、化合物(1a)及び/又は(1b)を製造することができる。

ここで用いられる塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化リチウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、ナトリウムアルコラート、*t*-ブトキシカリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等が挙げられる。使用される溶媒としては、該反応に影響しないものであればいずれでもよく、例えばN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどのような非プロトン性極性溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、モノグライム、ジグライムなどのようなエーテル類；塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素などのようなハロゲン化炭化水素類；メタノール、エタノール、プロパノールなどのようなアルコール類等が挙げられる。

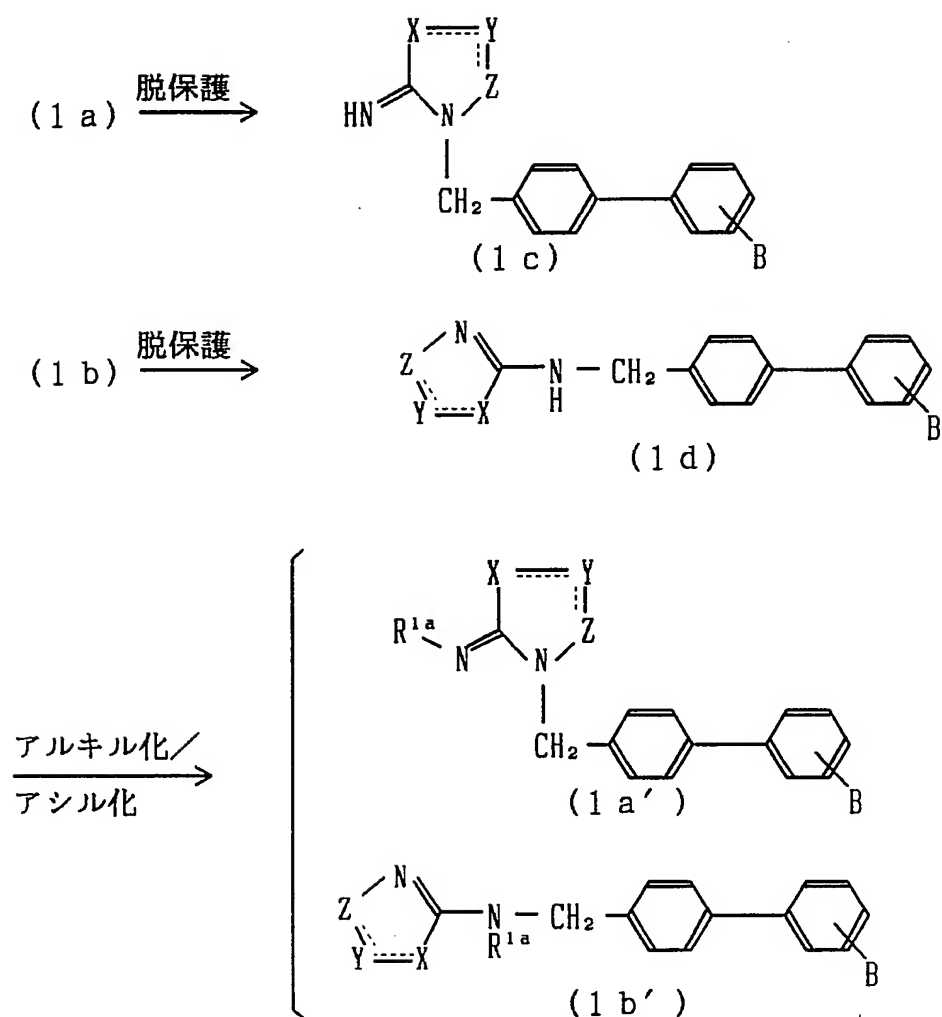
また、反応促進剤として相間移動触媒を添加してもよい。このような相間移動触媒としては、テトラメチルアンモニウムクロリド、テトラオクチルアンモニウムクロリド、テトラブチルアンモニウムブロミド等の第四級アンモニウム塩、N-ネオペンチル-4-(N',N'-ジメチルアミノ)-ピリジウムクロリド、N-(2-エチルヘキシル)-4-(N',N'-ジメチルアミノ)ピリジニウムクロリド等のピリジニウム塩、又はテトラブチルホスホニウムブロミド、テトラフェニルホスホニウムブロミド等の第四級ホスホニウム塩等が挙げられる。

反応は通常-30~150℃、好ましくは10~100℃で行なわれ、反応時間は通常10分~24時間、好ましくは1~10時間である。

本反応の特に好ましい例としては、水素化ナトリウムを塩基として用い、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中にてアゾール誘導体(2)の金属塩を生成させた後に、ビフェニルメチルハライド誘導体(3)と0℃~室温にて反応させる方法が挙げられる。

上記化合物(3)のLで示されるハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等が挙げられ、スルホニルオキシ基としては、例えばメタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等のアルキルスルホニルオキシ基、例えばベンゼンスルホニルオキシ、*p*-トルエンスルホニルオキシ等のアリールスルホニルオキシ基等が挙げられる。

## 製造方法 2



製造方法 1 で示される縮合反応は、アゾール誘導体 (2) における  $R^1$  の種類によって (1a) と (1b) の生成比が異なる。従って、 $R^1$  に反応選択性を有しかつ脱離容易なものを保護基として適宜用いることにより、(1a) 又は (1b) の何れかを選択的に得、これらを脱保護してイミノアゾリン誘導体 (1c) 又はアミノアゾール誘導体 (1d) を得ることができる。また、これらを必要に応じて所望のアルキル化剤又はアシル化剤を用いてアルキル化又はアシル化することにより  $R^1$  が水素原子以外である化合物 (1a') 又は (1b') を得ることができる。

ここで、脱保護反応は、任意の公知の反応を用いることができるが、例えば水

酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、炭酸ナトリウム水溶液等のアルカリ水溶液中、又は塩酸、酢酸等の酸性溶液中でエタノール、メタノール、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等の水と混合し得る溶液を用いるか、又は溶媒を用いることなく化合物(1b)を室温～100℃で反応させることにより行うことができる。

アルキル化反応は、所望のアルキル基に対応するジアルキル硫酸、アルキルエーテル、アルキルブロミド等のアルキル化剤を、好ましくは炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン等の溶液中、室温～150℃程度の温度でイミノアゾリン誘導体又はアミノアゾール誘導体と反応させることにより行うことができる。

アシル化反応は、通常のアミノ基のアシル化に用いられる任意の反応により行うことができ、例えば所望のアシル基に対応するアシルクロリド又は酸無水物とイミノアゾリン誘導体又はアミノアゾール誘導体を塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、クロロベンゼン等のハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル類又はアセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒中、0℃～室温においてピリジン、ピコリン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミン、トリエチルアミン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下又は非存在下に－70～100℃で反応させることにより、あるいはギ酸、酢酸等の酸又はそれらの酸無水物を室温～150℃で反応させることにより行うこともできる。

また、製造方法1及び製造方法2において、Bで示されるカルボキシ基又はテトラゾール-5-イル基が保護基を有するものである場合、必要に応じて保護基を脱離することができる。

脱保護反応は、Bが保護されたテトラゾール-5-イル基である場合には、塩酸、酢酸等を含む含水アルコール類又はジオキサン、テトラヒドロフラン等のエーテル類中、室温程度で1～10時間程度反応させるのがよい。また、Bが保護されたカルボキシ基である場合は、任意の公知反応を用いることができるが、例えば、水酸化ナトリウム水溶液、水酸化カリウム水溶液、炭酸ナトリウム水溶液等のア

ルカリ水溶液中、又は塩酸、酢酸等の酸性溶液中で室温～100℃で反応させることにより行うことができる。

また、Bがシアノ基である場合には、公知の方法（特開昭63-23868号公報）によりテトラゾール-5-イル基に変換することができる。

また、ビフェニル誘導体(3)は、従来公知の方法に準じて製造することができる（特開昭63-23868号公報、特開平3-27362号公報、特開平3-74369号公報、J. Org. Chem., 56, 2395-2400(1991) 等）。

### 作用

(1) ラット培養血管平滑筋細胞を用いたアンジオテンシンII (AII) 受容体への結合阻害作用

本試験は、European Journal of Pharmacology, 157, pp13-21(1988)に記載されたChiuらの方法を改変して実施した。

雄のウイスター系ラット大動脈から分離し、24ウェルマルチプレート上で増殖させた血管平滑筋細胞を、0.25%牛血清アルブミン、100mM NaCl及び50mM Trisを含むpH7.4の緩衝液で洗浄した後、各ウェルに新たに0.1mlの緩衝液を加えた。ここに更に被験化合物と共に又はそれなしで $^{125}\text{I}$ -AII（最終濃度 $2 \times 10^{-10}\text{M}$ ）を加えて全量を0.2mlとし、これを室温で1時間放置して血管平滑筋細胞に $^{125}\text{I}$ -AIIと被験化合物を競合的に結合させた。その後氷冷した緩衝液で3回ウェルを洗浄して細胞に結合していない $^{125}\text{I}$ -AIIを除き、1mol/lの水酸化ナトリウム溶液0.2mlを加えて細胞を溶解させ、この細胞溶解液中に含まれる $^{125}\text{I}$ -AIIの特異的結合量をガンマカウンターにて測定した。

この試験を各化合物毎に最低3用量以上の異なる濃度において行い、各濃度における $^{125}\text{I}$ -AIIの特異的結合の抑制率を下の式により算出し、得られた抑制率から直線回帰計算によって $^{125}\text{I}$ -AIIの特異的結合が50%置換されるに必要な被験化合物の濃度（ $\text{IC}_{50}$ ）を求めた。

この試験の結果、本発明の化合物は表1に示す $\text{IC}_{50}$ を与えた。

$$\text{抑制率 (\%)} = \frac{\text{(化合物非共存時の特異的結合量 - 化合物共存時の特異的結合量)}}{\text{化合物非共存時の特異的結合量}} \times 100$$

表 1

化合物番号	IC <sub>50</sub> (M)
(1)	$8.0 \times 10^{-9}$
(2)	$1.3 \times 10^{-8}$
(7)	$6.8 \times 10^{-9}$
(11)	$6.5 \times 10^{-9}$
(12)	$3.2 \times 10^{-8}$
(13)	$1.4 \times 10^{-8}$
(14)	$9.8 \times 10^{-9}$
(19)	$1.5 \times 10^{-8}$
(23)	$3.1 \times 10^{-8}$
(31)	$1.7 \times 10^{-8}$
(34)	$1.0 \times 10^{-8}$

化合物番号	IC <sub>50</sub> (M)
(68)	$5.7 \times 10^{-9}$
(126)	$3.2 \times 10^{-8}$
(242)	$1.3 \times 10^{-8}$

## (2) 摘出モルモット回腸縦走筋におけるアンジオテンシンII収縮抑制活性

体重350～450gの雄のハートレイ系モルモットを放血死させ、回腸を摘出した。

この回腸より常法に従い縦走筋標本(長さ: 2 cm)を作製し、タイロード液(組成(mM): NaCl 137, KCl 2.7, CaCl<sub>2</sub> 1.88, MgCl<sub>2</sub> 1.1, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 0.4, NaHCO<sub>3</sub> 11.8, Glucose 5.6)を入れた20mlのマグヌス槽中に懸垂した。タイロード液は37℃に保温し、95%O<sub>2</sub>—5%CO<sub>2</sub>で通気した。収縮は等尺性トランスデューサー(TB-611T, 日本光電(株))を介し、コンピューター(PC-9801, 日本電気(株))に記録した。

縦走筋標本には初期張力0.5gを負荷し、洗浄を15分毎に行いながら約1時間栄養液と平衡化した。この後80mM KCl投与による拘縮を2回繰り返して収縮が安定していることを確かめた上で以下の試験を行った。

最初に、標本に10<sup>-8</sup>MアンジオテンシンIIを投与して、最大収縮を記録した。この後、被験化合物を投与し20分間反応させた後10<sup>-8</sup>MアンジオテンシンIIを再び投与し、最大収縮を測定した。そして、被験化合物投与前と投与後のアンジオテンシンII最大収縮を比較して下に示す式により収縮抑制率(%)を得た。この

試験を被験化合物の濃度を増加しながら繰り返し、得られた収縮抑制率から直線回帰計算により50%収縮抑制濃度 (IC<sub>50</sub>) を算出した。

この試験の結果、本発明化合物は表 2 に示す IC<sub>50</sub> 値を与えた。

$$\text{収縮抑制率 (\%)} = \frac{(\text{化合物投与前の最大収縮} - \text{化合物投与後の最大収縮})}{\text{化合物投与前の最大収縮}} \times 100$$

表 2

化合物番号	IC <sub>50</sub> (M)	化合物番号	IC <sub>50</sub> (M)
(1)	$2.3 \times 10^{-8}$	(132)	$4.0 \times 10^{-10}$
(2)	$1.1 \times 10^{-8}$	(137)	$9.0 \times 10^{-10}$
(7)	$2.1 \times 10^{-8}$	(139)	$7.4 \times 10^{-9}$
(11)	$2.6 \times 10^{-8}$	(143)	$6.4 \times 10^{-10}$
(12)	$2.8 \times 10^{-8}$	(151)	$8.0 \times 10^{-10}$
(13)	$2.4 \times 10^{-8}$	(158)	$5.1 \times 10^{-10}$
(14)	$3.6 \times 10^{-8}$	(244)	$7.6 \times 10^{-10}$
(17)	$7.5 \times 10^{-9}$	(245)	$3.5 \times 10^{-10}$
(21)	$8.0 \times 10^{-9}$		
(27)	$1.0 \times 10^{-8}$		
(30)	$2.9 \times 10^{-8}$		
(50)	$4.9 \times 10^{-9}$		
(130)	$6.5 \times 10^{-10}$		
(131)	$8.4 \times 10^{-10}$		

### (3) 腎性高血圧ラットにおける血圧降下作用 (非観血的)

腎性高血圧ラットは、麻酔下で体重200~220gの雄のSD系ラット (6週令) の左腎動脈を銀製のクリップ (内径0.017インチ) で狭窄して作製し、腎動脈狭窄4~8週間後に収縮期血圧が160mmHg以上となったラットを実験に用いた。ラットは実験開始直前まで餌及び水自由摂取の条件下で飼育し、被験化合物は0.5%メチルセルロースに懸濁して10mg/kgを経口投与した。被験化合物投与後、収縮



期血圧を経時的に非観血式血圧測定装置 (BP-98, ソフトロン(株)) で測定し、被験化合物投与前と投与後の血圧値より下記式に従い、血圧降下率 (%) を算出した。

$$\text{血圧降下率 (\%)} = \frac{(\text{化合物投与前の血圧} - \text{化合物投与後の血圧})}{\text{化合物投与前の血圧}} \times 100$$

表 3

化合物番号	最大作用 (%)
(17)	25.9
(21)	26.3

#### (4) 腎性高血圧ラットにおける血圧降下作用 (観血的)

腎性高血圧ラットの作製は、麻酔下で体重190～220gのSDラット (6週令, 雄性) の左腎動脈を銀製のクリップ (内径0.017インチ) で狭窄することにより行い、腎動脈狭窄3～8週間後に平均血圧が150mmHg 以上となったラットを用いて血圧降下作用を検討した。実験前日、麻酔下で腎性高血圧ラットに血圧測定用カニューレを大腿動脈に挿入して留置し、実験開始直前まで餌及び水自由摂取の条件下で飼育した。留置カニューレを血圧トランスジューサに接続して平均血圧をポリグラフで記録し、血圧が安定した後、0.5%カルボキシシルメチルセルロースに懸濁した被験化合物を3 mg/kg経口投与した。被験化合物投与前と投与後の血圧値より下記式に従い血圧降下率 (%) を算出した。

$$\text{血圧降下率 (\%)} = \frac{(\text{化合物投与前の血圧} - \text{化合物投与後の血圧})}{\text{化合物投与前の血圧}} \times 100$$

表 4

化合物番号	最大作用 (%)
(126)	27.6
(130)	41.2
(158)	38.4
(242)	29.5

上記の如く、本発明化合物(I)及びその塩はいずれも新規化合物であり、強力なアンジオテンシンII拮抗作用、平滑筋収縮抑制作用及び血圧降下作用を有し、高血圧の治療及び予防に有効である。

本発明化合物(I)は、循環器疾患治療剤として使用する場合、注射、経直腸等の非経口投与、固形若しくは液体形態での経口投与等のための製薬上許容し得る担体と共に組成物として処方することができる。

注射剤のための本発明による組成物の形態としては、製薬上許容し得る無菌水、非水溶液、懸濁液又は乳濁液が挙げられる。適当な非水担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルの例としては、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、オレイン酸エチル等の注射可能な有機エステルが挙げられる。このような組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤等の補助剤をも含有することができる。これらの組成物は、例えば細菌保持フィルターによる濾過により、又は使用直前に滅菌水あるいは若干の他の滅菌注射可能な媒質に溶解し得る無菌固形組成物の形態で滅菌剤を混入することにより滅菌することができる。

経口投与のための固形製剤としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、顆粒剤等が挙げられる。この固形製剤の調製に際しては、一般に本発明化合物を少なくとも1種の不活性希釈剤、例えばスクロース、乳糖、でんぷん等と混和する。この製剤は、また通常の製剤化において不活性希釈剤以外の追加の物質例えば滑沢剤（例えばステアリン酸マグネシウム等）を包含させることができる。カプセル剤、錠剤及び丸剤の場合には、緩衝剤をも包含し得る。錠剤及び丸剤には更に腸溶性被膜を施すこともできる。

経口投与のための液体製剤としては、当業者間で普通に使用される不活性希釈剤、例えば水を含む製薬上許容し得る乳剤、溶液、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等が挙げられる。かかる不活性希釈剤に加えて、組成物には湿潤剤、乳化、懸濁剤、甘味剤、調味剤、香味剤等の補助剤をも配合することができる。経直腸投与のための製剤の場合、本発明化合物に加えてカカオ脂、坐剤ワックス等の賦形剤を含有するのが好ましい。

本発明化合物(I)の投与量は、投与される化合物の性状、投与経路、所望の処置期間及びその他の要因によって左右されるが、一般に一日当たり約0.1~100mg/

kg、特に約0.5～50mg/kgが好ましい。また、所望によりこの一日量を2～4回に分割して投与することもできる。

### 実施例

以下、参考例及び実施例により本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

#### 参考例 1

2-アセチルアミノ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾールの合成：

2-アミノ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール 3 g、無水酢酸 3.2 gを、トリエチルアミン 2.63 gとトルエン 20 ml 中に加え、加熱還流した。2 時間 30 分後、室温に戻した。析出してきた固体を濾取、水洗、乾燥することにより標記化合物 3.65 gを得た。

#### 参考例 2

2-ブチリルアミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾールの合成：

2-アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール 0.5 gをトルエン 5 ml, トリエチルアミン 0.4 g 中に加えた。この懸濁液に、室温攪拌下、塩化ブチリル 0.5 gを加えた。2 時間攪拌した後、反応液に酢酸エチルと炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。有機層を分取した後、数回水洗した。析出している結晶と有機層を集めてそのまま濃縮し、溶媒が 5 ml 程度になったところで濃縮を止めた。析出してきた結晶を濾取、乾燥することにより標記化合物 0.62 gを得た。

同様にして、種々の一般式 (2) で示されるアゾール誘導体を合成した。

以下、実施例 1～実施例 15 まで、主に本発明の好ましい製造法である製造方法 1 によるチアジアゾリン誘導体及びチアジアゾール誘導体（基 A/A-9, A-10）の合成法について記載した。

#### 実施例 1

製造方法 1 において、塩基として水素化ナトリウムを用い、以下に示す本発明化合物を合成した。

(1) 2-ブチリルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物 (1)〕の合成：

水素化ナトリウム (55% in oil) 60 mgを懸濁させたN,N-ジメチルホルムアミ

ド 5 ml に 2-エチル-5-ブチリルアミノ-1, 3, 4-チアジアゾール 0.26g を室温で加えて攪拌した。水素ガスの発生が止まった後、4'-ブロモメチル-2-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル 0.7g の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 5 ml を反応溶液中に加えた。室温で 3 時間攪拌した後、水と酢酸エチルを加え、有機層を分取した。水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム）に付し、生成した 2 成分のうち、R<sub>f</sub> の高いスポットを与える画分を集めて濃縮した。

残渣にジオキサン 5 ml と 10% 塩酸 1 ml を加えて室温で攪拌した。1 時間後、5 % 水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応液の pH をアルカリ側とした。エーテルで洗浄した後、水層を 10% 塩酸で pH 2 程度とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取した後、水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾過し、濾液を濃縮した。放置すると結晶化してきた。ジイソプロピルエーテルを加えて濾取し、乾燥することにより無色結晶の標記化合物 (1) 100mg を得た。

性状 無色結晶

融点 164-166℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8.15 (1H, dd), 7.41-7.63 (3H, m), 7.41 (2H, d), 7.20 (2H, d), 5.49 (2H, s),

2.82 (2H, q), 2.51 (2H, t), 1.65-1.76 (2H, m), 1.32 (3H, t), 0.95 (3H, t)

(2) 2-[N-ブチリル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール〔化合物(2)〕の合成：

実施例 1 (1) に記載される反応により生成した 2 成分のうち、R<sub>f</sub> の低いスポットを与えるものを、同様のシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム）により単離した。

単離後の濃縮残渣にジオキサン 5 ml と 10% 塩酸 1 ml を加えて室温で攪拌した。1 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応液の pH をアルカリ側とした。エーテルで洗浄した後、水層を 10% 塩酸で pH 2 程度とした。酢酸エチルで抽出し、水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し濾液を濃縮した。放置すると結晶化してきた。ジイソプロピルエーテルを加えて濾取し、乾燥すること

により無色結晶の標記化合物(2) 30mgを得た。

性状 無色結晶

融点 162-164℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.02 (1H, d), 7.12-7.61 (7H, m), 5.44 (2H, s), 2.95-3.09 (2H, m),

2.56-2.63 (2H, m), 1.70-1.81 (2H, m), 1.40 (3H, t), 0.99 (3H, t)

## 実施例 2

実施例 1 (1) 及び (2) と同様にして、化合物 (3) ~ (36) を合成した。

(1) 2-アセチルイミノ-5-シクロプロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(3)〕の合成：

性状 無色結晶

融点 186-188℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.53-7.72 (4H, m), 7.19 (2H, d), 7.09 (2H, d), 5.44 (2H, s), 2.18 (3H, s),

2.27-2.32 (1H, m), 1.05-1.14 (2H, m), 0.86-0.96 (2H, m)

(2) 2-[N-アセチル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(4)〕の合成：

性状 無色結晶

融点 195-197℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.90 (1H, d), 7.06-7.60 (7H, m), 5.34 (2H, s), 2.37 (3H, s),

2.24-2.29 (1H, m), 1.14-1.18 (2H, m), 1.05-1.12 (2H, m)

(3) 2-プロピオニルイミノ-5-n-プロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(5)〕の合成：

性状 無色結晶

融点 135-138℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.20 (1H, d), 7.38-7.60 (3H, m), 7.44 (2H, d), 7.23 (2H, d), 5.52 (2H, s),

2.80 (2H, t), 2.59 (2H, q), 1.76 (2H, m), 1.21 (3H, t), 1.00 (3H, t)

(4) 2-[N-プロピオニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-n-プロピル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(6)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.06 (1H, d), 7.04-7.61 (7H, m), 5.46 (2H, s), 2.98 (2H, t),

2.60-2.70 (2H, m), 1.70-1.90 (2H, m), 1.19-1.31 (3H, m), 1.01 (3H, t)

(5) 2-プロピオニルイミノ-5-n-ブチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(7)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 115-117°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.09 (1H, d), 7.30-7.62 (3H, m), 7.37 (2H, d), 7.16 (2H, d), 5.47 (2H, s),

2.78 (2H, t), 2.54 (2H, q), 1.62-1.70 (2H, m), 1.32-1.43 (2H, m),

1.16 (3H, t), 0.93 (3H, t)

(6) 2-[N-プロピオニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-n-ブチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(8)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.94 (1H, d), 7.06-7.58 (7H, m), 5.39 (2H, s), 2.98 (2H, t),

2.62 (2H, q), 1.69-1.78 (2H, m), 1.35-1.46 (2H, m), 1.21 (3H, t),

0.94 (3H, t)

(7) 2-ブチリルイミノ-5-メチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(9)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 183-184°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.21 (1H, d), 7.45 (2H, d), 7.22-7.60 (5H, m), 5.51 (2H, s), 2.54 (2H, t),

2.52 (3H, s), 1.69-1.76 (2H, m), 0.97 (3H, t)

(8) 2-[N-ブチリル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]

ル]アミノ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(10)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.12 (1H, d), 7.21-7.60 (7H, m), 5.49 (2H, s), 2.68 (2H, t), 2.61 (3H, s),  
1.71-1.79 (2H, m), 0.98 (3H, t)

(9) 2-ブチリルイミノ-5-シクロプロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(11)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 163-164°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.11 (1H, dd), 7.42-7.68 (3H, m), 7.38 (2H, d), 7.18 (2H, d), 5.45 (2H, s),  
2.50 (2H, t), 2.05-2.15 (1H, m), 1.66-1.77 (2H, m), 1.11-1.18 (2H, m),  
0.91-1.00 (5H, m)

(10) 2-[N-ブチリル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(12)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.09 (1H, d), 7.19-7.60 (7H, m), 5.44 (2H, s), 2.60 (2H, t),  
2.23-2.36 (1H, m), 1.73-1.81 (2H, m), 0.85-1.28 (7H, m)

(11) 2-ブチリルイミノ-5-n-ブチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(13)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 134-135°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.10 (1H, dd), 7.41-7.63 (3H, m), 7.38 (2H, d), 7.17 (2H, d), 5.48 (2H, s),  
2.80 (2H, t), 2.49 (2H, t), 1.62-1.75 (4H, m), 1.35-1.43 (2H, m),  
0.94 (3H, t), 0.93 (3H, t)

(12) 2-[N-ブチリル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-n-ブチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(14)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.04 (1H, d), 7.10–7.85 (7H, m), 5.45 (2H, s), 2.92–3.02 (2H, m),

2.56–2.62 (2H, m), 1.72–1.80 (4H, m), 1.38–1.43 (2H, m), 0.89–0.97 (6H, m)

(13) 2-ブチリルイミノ-5-tert-ブチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(15)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.00 (1H, d), 7.12–7.58 (7H, m), 5.47 (2H, s), 2.47 (2H, t),

1.64–1.72 (2H, m), 1.41 (9H, s), 0.93 (3H, t)

(14) 2-[N-ブチリル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-tert-ブチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(16)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO}-d_6$ )

7.92 (1H, d), 7.12–7.56 (7H, m), 5.42 (2H, s), 2.45 (2H, t),

1.62–1.67 (2H, m), 1.48 (9H, s), 0.86 (3H, t), 0.98 (3H, t)

(15) 2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-メチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(17)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 221–223°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.16 (1H, d), 7.40–7.60 (3H, m), 7.41 (2H, d), 7.24 (2H, d), 5.48 (2H, s),

2.50 (3H, s), 1.84–1.98 (1H, m), 1.08–1.10 (2H, m), 0.90–0.92 (2H, m)

(16) 2-[N-シクロプロピルカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(18)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.09 (1H, d), 7.47–7.67 (3H, m), 7.41 (2H, d), 7.20 (2H, d), 5.66 (2H, s),



2.66 (3H, s), 1.88-1.98 (1H, m), 1.19-1.28 (2H, m), 1.01-1.09 (2H, m)

(17) 2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(19)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 199-200℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8.18 (1H, dd), 7.42-7.62 (3H, m), 7.43 (2H, d), 7.23 (2H, d), 5.49 (2H, s),

2.84 (2H, q), 1.88-1.93 (1H, m), 1.32 (3H, t), 1.08-1.10 (2H, m),

0.88-0.94 (2H, m)

(18) 2-[N-シクロプロピルカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(20)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 198-199℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8.06 (1H, d), 7.08-7.60 (7H, m), 5.64 (2H, s), 3.02 (2H, q), 1.96 (1H, m),

1.39 (3H, t), 1.22-1.26 (2H, m), 1.02-1.04 (2H, m)

(19) 2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-n-プロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(21)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 135-137℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8.10 (1H, d), 7.42-7.58 (3H, m), 7.38 (2H, d), 7.18 (2H, d), 5.47 (2H, s),

2.76 (2H, t), 1.87-1.91 (1H, m), 1.68-1.88 (2H, m), 1.00-1.06 (2H, m),

0.98 (3H, t), 0.88-0.95 (2H, m)

(20) 2-[N-シクロプロピルカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-n-プロピル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(22)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 171-172℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8.05 (1H, d), 7.15-7.63 (7H, m), 5.62 (2H, s), 2.96 (2H, t),

1.92-1.98 (1H, m), 1.75-1.85 (2H, m), 1.22-1.27 (2H, m), 0.95-1.04 (5H, m)

(21) 2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-シクロプロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(23)]

の合成:

性状 無色結晶

融点 201-202℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8.18 (1H, dd), 7.42-7.64 (3H, m), 7.41 (2H, d), 7.23 (2H, d), 5.46 (2H, s),

2.08-2.17 (1H, m), 1.87-1.94 (1H, m), 0.86-1.94 (8H, m)

(22) 2-[N-シクロプロピルカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール [化合物

(24)] の合成:

性状 無色結晶

融点 201-203℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

7.98 (1H, d), 7.06-7.62 (7H, m), 5.52 (2H, s), 2.21-2.29 (1H, m),

1.88-1.96 (1H, m), 0.97-1.21 (8H, m)

(23) 2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-n-ブチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(25)] の合

成:

性状 無色結晶

融点 139℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8.17 (1H, d), 7.42-7.61 (3H, m), 7.41 (2H, d), 7.21 (2H, d), 5.48 (2H, s),

2.80 (2H, t), 1.87-1.93 (1H, m), 1.68-1.74 (2H, m), 1.33-1.42 (2H, m),

1.02-1.11 (2H, m), 0.75-0.96 (5H, m)

(24) 2-[N-シクロプロピルカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-n-ブチル-1,3,4-チアジアゾール [化合物(26)]

の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.10 (1H, d), 7.16-7.62 (7H, m), 5.66 (2H, s), 2.95-3.02 (2H, m),

0.97-2.00 (12H, m)

(25) 2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-フェニル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(27)] の合

成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.04-8.13 (1H, m), 7.72-7.80 (2H, m), 7.15-7.59 (10H, m), 5.58 (2H, s),

1.90-1.97 (1H, m), 1.05-1.13 (2H, m), 0.88-0.98 (2H, m)

(26) 2-[N-シクロプロピルカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-フェニル-1,3,4-チアジアゾール [化合物(28)]

の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.78-7.90 (4H, m), 7.33-7.60 (5H, m), 7.16 (2H, d), 7.06 (2H, d),

5.59 (2H, s), 1.91-2.02 (1H, m), 1.18-1.29 (2H, m), 0.97-1.05 (2H, m)

(27) 2-バレリルイミノ-5-メチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(29)] の合成:

性状 無色結晶

融点 156-157℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.14 (1H, dd), 7.39 (2H, d), 7.16 (2H, d), 7.41-7.65 (3H, m), 5.47 (2H, s),

2.51 (2H, t), 2.50 (3H, s), 1.65-1.70 (2H, m), 1.32-1.40 (2H, m), 0.91 (3H, t)

(28) 2-[N-バレリル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(30)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 163-164℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.05 (1H, d), 7.16-7.59 (7H, m), 5.45 (2H, s), 2.66 (3H, s), 2.62 (2H, t),

1.69-1.70 (2H, m), 1.35 (2H, m), 0.91 (3H, t)

(29) 2-バレリルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(31)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 136-139℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.10 (1H, d), 7.40 (2H, d), 7.18 (2H, d), 7.41-7.57 (3H, m), 5.48 (2H, s),

2.84 (2H, q), 2.53 (2H, t), 1.62-1.74 (2H, m), 1.28-1.41 (2H, m),

1.32 (3H, t), 0.91 (3H, t)

(30) 2-[N-バレリル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(32)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 175-177℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.06 (1H, d), 7.17-7.59 (5H, m), 7.41 (2H, d), 5.45 (2H, s), 3.03 (2H, q),

2.63 (2H, t), 1.63-1.79 (2H, m), 1.31-1.43 (5H, m), 0.91 (3H, t)

(31) 2-バレリルイミノ-5-シクロプロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(33)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 164-167℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.18 (1H, d), 7.21-7.64 (7H, m), 5.49 (2H, s), 2.52 (2H, t),

2.09-2.18 (1H, m), 1.60-1.84 (4H, m), 0.86-1.52 (7H, m)

(32) 2-[N-バレリル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-シクロプロピル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(34)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 197℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.02 (1H, d), 7.12-7.58 (7H, m), 5.40 (2H, s), 3.65 (2H, t),  
2.57-2.68 (2H, m), 2.21-2.32 (1H, m), 1.63-1.78 (2H, m), 1.30-1.42 (2H, m),  
1.09 (2H, m), 0.90 (3H, t)

(33) 2-シクロブチルカルボニルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(35)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 181-183℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.56-7.75 (4H, m), 7.21-7.26 (2H, m), 7.10-7.12 (2H, m), 5.46 (2H, s),  
3.40 (1H, m), 2.83-2.92 (2H, m), 2.06-2.28 (4H, m), 1.88-2.00 (2H, m),  
1.27-1.30 (3H, m)

(34) 2-[N-シクロブチルカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(36)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.52-7.67 (4H, m), 7.05-7.13 (4H, m), 5.38 (2H, s), 3.57 (1H, m),  
2.99 (2H, q), 1.75-2.29 (6H, m), 1.30 (3H, t)

### 実施例 3

2-プロピオニルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(37)〕の合成:

実施例 1 (1)と同様の反応に付し、単一生成物として標記化合物(37)を得た。

性状 無色結晶

融点 186-187℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.08 (1H, d), 7.41-7.62 (3H, m), 7.36 (2H, d), 7.16 (2H, d), 5.47 (2H, s),  
2.82 (2H, q), 2.53 (2H, q), 1.31 (3H, t), 1.15 (3H, t)

#### 実施例 4

実施例 3 と同様、単一生成物として化合物 (38) ~ (100) を得た。

(1) 2-アセチルイミノ-5-n-プロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物 (38)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.95 (1H, d), 7.42-7.61 (3H, m), 7.28 (2H, d), 7.12 (2H, d), 5.44 (2H, s),  
2.77 (2H, t), 2.19 (3H, s), 1.68-1.77 (2H, m), 0.98 (3H, t)

(2) 2-アセチルイミノ-5-n-ブチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物 (39)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.95 (1H, d), 7.42-7.61 (3H, m), 7.40 (2H, d), 7.12 (2H, d), 5.49 (2H, s),  
2.81 (2H, t), 2.25 (3H, s), 1.67-1.73 (2H, m), 1.35-1.43 (2H, m), 0.94 (3H, t)

(3) 2-ブチリルイミノ-5-n-プロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物 (40)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.19 (1H, dd), 7.42-7.63 (3H, m), 7.43 (2H, d), 7.22 (2H, d), 5.51 (2H, s),  
2.79 (2H, t), 2.53 (2H, t), 1.65-1.79 (4H, m), 1.00 (3H, t), 0.96 (3H, t)

(4) 2-ブチリルイミノ-5-ヒドロキシメチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物 (41)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.98 (1H, d), 7.53-7.59 (2H, m), 7.39 (1H, d), 7.31 (2H, d), 7.06 (2H, d),  
5.44 (2H, s), 4.79 (2H, s), 2.52 (2H, t), 1.67-1.76 (2H, m), 0.94 (3H, t)

(5) 2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-ブromo-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(42)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.21-8.24 (1H, m), 7.28-7.60 (7H, m), 5.51 (2H, s), 1.94-1.97 (1H, m),

1.13-1.15 (2H, m), 0.97-1.00 (2H, m)

(6) 2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-ヒドロキシメチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(43)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 215-217°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.52-7.70 (4H, d), 7.24 (2H, d), 7.10 (2H, d), 6.03 (1H, brs),

5.46 (2H, s), 4.62 (2H, s), 1.81-1.83 (1H, m), 1.10-1.18 (2H, m),

0.86-0.93 (2H, m)

(7) 2-バレリルイミノ-5-n-プロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(44)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 153-156°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.23 (1H, d), 7.26-7.61 (7H, m), 5.52 (2H, s), 2.80 (2H, t), 2.57 (2H, t),

1.65-1.79 (4H, m), 1.32-1.43 (2H, m), 1.00 (3H, t), 0.93 (3H, t)

(8) 2-バレリルイミノ-5-n-ブチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(45)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.14 (1H, d), 7.40 (2H, d), 7.19 (2H, d), 7.41-7.58 (3H, m), 5.49 (2H, s),

2.78 (2H, t), 2.53 (2H, t), 1.62-1.77 (4H, m), 1.32-1.38 (4H, m), 0.91 (6H, m)

(9) 2-バレリルイミノ-5-エチルチオ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェ

ニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(46)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.10 (1H, d), 7.45-7.62 (3H, m), 7.41 (2H, d), 7.18 (2H, d), 5.48 (2H, s),  
3.10-3.18 (2H, m), 2.54 (2H, t), 1.65-1.70 (2H, m), 1.31-1.43 (5H, m),  
0.91 (3H, t)

(10) 2-ピバロイルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(47)] の合成:

性状 無色結晶

融点 180-181 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.12 (1H, dd), 7.41-7.59 (3H, m), 7.48 (2H, d), 7.20 (2H, d), 5.49 (2H, s),  
2.83 (2H, q), 1.32 (3H, t), 1.25 (9H, s)

(11) 2-クロトノイルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(48)] の合成:

性状 無色結晶

融点 183-184 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.16 (1H, dd), 7.42-7.68 (3H, m), 7.43 (2H, d), 7.20 (2H, d),  
7.08-7.16 (1H, m), 6.20 (1H, dd), 5.52 (2H, s), 2.85 (2H, q), 1.93 (3H, d),  
1.33 (3H, t)

(12) 2-クロトノイルイミノ-5-シクロプロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(49)] の合成:

性状 無色結晶

融点 184-185 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.16 (1H, dd), 7.41-7.68 (3H, m), 7.41 (2H, d), 7.19 (2H, d),  
7.05-7.14 (1H, m), 6.18 (1H, dd), 5.49 (2H, s), 2.11-2.16 (1H, m),  
1.92 (3H, dd), 1.11-1.15 (2H, m), 0.97-1.00 (2H, m)



(13) 2-トリフルオロアセチルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(50)〕の合成：

標記化合物はアルカリに不安定のため、酸処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製を行った。

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.15 (1H, d), 7.20-7.70 (7H, m), 5.56 (2H, s), 2.98 (2H, q), 1.40 (3H, t)

(14) 2-メトキシアセチルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(51)〕の合成：

性状 無色結晶

融点 149-150°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.05 (1H, d), 7.03-7.81 (7H, m), 5.46 (2H, s), 4.21 (2H, s),

3.42 (3H, s), 2.85 (2H, q), 1.33 (3H, t)

(15) 2-エトキシアセチルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(52)〕の合成：

性状 無色結晶

融点 195-198°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.04 (1H, d), 7.52-7.60 (2H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.28 (2H, d),

7.12 (2H, d), 5.45 (2H, s), 4.25 (2H, s), 3.61 (2H, q), 2.85 (2H, q),

1.33 (3H, t), 1.22 (3H, t)

(16) 2-(3-シクロヘキシルプロピオニル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(53)〕の合成：

性状 無色結晶

融点 155-158°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.17 (1H, d), 7.55-7.62 (2H, m), 7.45-7.48 (1H, m), 7.42 (2H, d),

7.22 (2H, d), 5.49 (2H, s), 2.84 (2H, q), 2.54 (2H, t), 1.32 (3H, t),

0.82-1.75 (13H, m)

(17) 2-シクロペンチルカルボニルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(54)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 178-179℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.15 (1H, d), 7.50-7.62 (2H, m), 7.40-7.46 (1H, m), 7.45 (2H, d),

7.22 (2H, d), 5.49 (2H, s), 2.94 (1H, m), 2.82 (2H, q), 1.52-1.92 (8H, m),

1.32 (3H, t)

(18) 2-シクロヘキシルカルボニルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(55)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 169-170℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.21 (1H, d), 7.21-7.62 (7H, m), 5.52 (2H, s), 2.84 (2H, q),

2.45-2.49 (1H, m), 1.30-2.02 (10H, m), 1.33 (3H, t)

(19) 2-(3-フェニルプロピオニル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(56)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.52-7.71 (4H, m), 7.06-7.23 (9H, m), 5.47 (2H, s), 2.94 (2H, q),

2.76-2.90 (4H, m), 1.23 (3H, t)

(20) 2-(4-フェニルブチリル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(57)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.03 (1H, d), 7.12-7.58 (12H, m), 5.42 (2H, s), 2.82 (2H, q),

2.65 (2H, t), 2.51-2.57 (2H, m), 2.00 (2H, t), 1.31 (3H, t)

(21) 2-シンナモイルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(58)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.40-7.76 (10H, m), 7.30 (2H, d), 7.11 (2H, d), 6.88 (1H, d), 5.59 (2H, s),

2.90 (2H, q), 1.26 (3H, t)

(22) 2-(4-モルホリンカルボニル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(59)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 200-203℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.19 (1H, d), 7.21-7.59 (7H, m), 4.0 (2H, s), 3.62-3.82 (8H, m),

2.81 (2H, q), 1.31 (3H, t)

(23) 2-ベンゾイルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(60)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 215-216℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.31-8.33 (2H, m), 8.13 (1H, d), 7.20-7.56 (10H, m), 5.62 (2H, s),

2.89 (2H, q), 1.36 (3H, t)

(24) 2-(2-メトキシベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(61)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.47-7.82 (7H, m), 7.31 (2H, d), 7.13 (2H, d), 7.00-7.09 (1H, m),

5.53 (2H, s), 3.78 (3H, s), 2.91 (2H, q), 1.27 (3H, t)

(25) 2-(3-メトキシベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(62)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.17-7.87 (8H, m), 7.35 (2H, d), 7.15 (2H, d), 5.64 (2H, s),

3.82 (3H, s), 2.93 (2H, q), 1.28 (3H, t)

(26) 2-(4-メトキシベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(63)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

8.20 (2H, d), 7.50-7.66 (3H, m), 7.29-7.34 (3H, m), 7.10 (2H, d),

7.04 (2H, d), 5.62 (2H, s), 3.83 (3H, s), 2.91 (2H, q), 1.27 (3H, t)

(27) 2-(2-フルオロベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(64)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.10-8.16 (2H, m), 7.12-7.55 (10H, m), 5.58 (2H, s), 2.89 (2H, q),

1.36 (3H, t)

(28) 2-(3-フルオロベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(65)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.96-8.38 (3H, m), 7.26-7.60 (9H, m), 5.63 (2H, s), 2.90 (2H, q),

1.37 (3H, t)

(29) 2-(4-フルオロベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(66)] の合成:

性状 無色結晶

融点 165-166°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.20-8.38 (2H, m), 6.85-7.60 (10H, m), 5.58 (2H, s), 2.87 (2H, q),

1.35 (3H, t)

(30) 2-(3-シアノベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イ

ル) ビフェニル-4-イル]メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン [化合物(67)] の合成:

性状 無色結晶

融点 199-200℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>)

8.62 (1H, s), 8.52 (1H, d), 8.06 (1H, d), 7.52-7.77 (5H, m), 7.35 (2H, d),

7.11 (2H, d), 5.71 (2H, s), 2.95 (2H, q), 1.28 (3H, t)

(31) 2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イ

ル) ビフェニル-4-イル]メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン [化合物(68)] の合成:

性状 無色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8.17 (1H, d), 8.03 (1H, d), 7.20-7.65 (10H, m), 5.61 (2H, s), 2.92 (2H, q),

1.38 (3H, t)

(32) 2-(3-クロロベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イ

ル) ビフェニル-4-イル]メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン [化合物(69)] の合成:

性状 無色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8.29 (1H, d), 8.17-8.29 (2H, m), 7.27-7.64 (9H, m), 5.42 (2H, s),

2.92 (2H, q), 1.38 (3H, t)

(33) 2-(4-クロロベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イ

ル) ビフェニル-4-イル]メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン [化合物(70)] の合成:

性状 無色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8.24 (2H, dd), 8.11 (1H, dd), 7.20-7.62 (9H, m), 5.63 (2H, s), 2.91 (2H, q),

1.38 (3H, t)

(34) 2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-5-メチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イ

ル) ビフェニル-4-イル]メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン [化合物(71)] の合成:

性状 無色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>)

7.95 (1H, d), 7.44-7.68 (7H, m), 7.30 (2H, d), 7.10 (2H, d), 5.57 (2H, s),

2.58 (3H, s)

(35) 2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-5-n-プロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(72)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.93 (1H, d), 7.31 (2H, d), 7.43-7.67 (5H, m), 7.28 (2H, d), 7.10 (2H, d),

5.58 (2H, s), 2.90 (2H, t), 1.68-1.76 (2H, m), 0.95 (3H, t)

(36) 2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-5-n-ブチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(73)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.18 (1H, d), 8.04 (1H, d), 7.23-7.60 (10H, m), 5.62 (2H, s), 2.92 (2H, t),

1.65-1.80 (2H, m), 1.36-1.42 (2H, m), 0.94 (3H, t)

(37) 2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-5-シクロプロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(74)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.13 (1H, d), 8.02 (1H, d), 7.21-7.60 (10H, m), 5.57 (2H, s),

2.04-2.20 (1H, m), 1.06-1.26 (4H, m)

(38) 2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-5-クロロ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(75)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 180-182°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.09-8.22 (1H, m), 7.28-7.59 (11H, m), 5.64 (2H, s)

(39) 2-(2-ヨードベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(76)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.06–7.98 (12H, m), 5.58 (2H, s), 2.89 (2H, q), 1.36 (3H, t)

(40) 2-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(77)]

の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.18–8.04 (10H, m), 6.86–6.89 (2H, m), 5.54 (2H, s), 2.89 (2H, q),

1.36 (3H, t)

(41) 2-(3-トリフルオロメチルベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(78)]

の合成:

性状 無色結晶

融点 193–196°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

8.53 (1H, d), 8.32 (1H, s), 7.51–7.97 (6H, m), 7.36 (2H, d), 7.11 (2H, d),

5.67 (2H, s), 2.95 (2H, q), 1.29 (3H, t)

(42) 2-(4-トリフルオロメチルベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(79)]

の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

8.43 (2H, d), 7.88 (2H, d), 7.49–7.90 (4H, m), 7.34 (2H, d), 7.11 (2H, d),

5.67 (2H, s), 2.95 (2H, q), 1.29 (3H, t)

(43) 2-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)イミノ-5-メチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(80)]

の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.07 (1H, d), 7.87 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.46-7.76 (5H, m), 7.45 (2H, d),

7.19 (2H, d), 5.55 (2H, s), 2.56 (3H, s)

(44) 2-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)イミノ-5-n-プロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(81)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.13 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.51-7.76 (5H, m), 7.43 (2H, d),

7.21 (2H, d), 5.57 (2H, s), 2.84 (2H, t), 1.76-1.84 (2H, m), 1.03 (3H, t)

(45) 2-(2-トリフルオロメチルベンゾイル)イミノ-5-n-ブチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(82)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.18 (1H, d), 7.90 (1H, d), 7.75 (1H, d), 7.47-7.76 (5H, m), 7.43 (2H, d),

7.24 (2H, d), 5.58 (2H, s), 2.89 (2H, t), 1.40-1.79 (4H, m), 0.96 (3H, t)

(46) 2-(2-トリフルオロメトキシベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(83)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.12-8.15 (2H, m), 7.15-7.60 (10H, m), 5.59 (2H, s), 2.88 (2H, q),

1.36 (3H, t)

(47) 2-(2-ニトロベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(84)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO}-d_6$ )

8.06 (1H, d), 7.53-7.87 (7H, m), 7.31 (2H, d), 7.09 (2H, d), 5.55 (2H, s),

2.95 (2H, q), 1.27 (3H, t)



(48) 2-(3-ニトロベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(85)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ )

8.91 (1H, s), 8.64 (1H, d), 8.42 (1H, d), 7.19-7.88 (4H, m), 7.38 (2H, d),

7.12 (2H, d), 6.78-6.82 (1H, m), 5.68 (2H, s), 2.96 (2H, q), 1.29 (3H, t)

(49) 2-(4-ニトロベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(86)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ )

8.48 (2H, d), 8.36 (2H, d), 7.23-7.60 (4H, m), 7.11 (2H, d), 6.81 (2H, d),

5.66 (2H, s), 2.92 (2H, q), 1.30 (3H, t)

(50) 2-(2,4-ジメトキシベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(87)〕の合成:

性状 淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in CDCl $_3$ )

8.26 (1H, d), 7.92-8.00 (1H, m), 7.00-7.60 (7H, m), 6.49-6.59 (2H, m),

5.55 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.80 (3H, s), 2.79 (2H, q), 1.29 (3H, t)

(51) 2-(2,6-ジクロロベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(88)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in CDCl $_3$ )

8.14 (1H, d), 7.20-7.65 (10H, m), 5.54 (2H, s), 2.93 (2H, q), 1.39 (3H, t)

(52) 4-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]安息香酸エチルエステル〔化合物(89)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 238-240℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.37 (2H, dd), 8.12 (2H, d), 7.26-7.62 (8H, m), 5.68 (2H, s), 3.95 (3H, s),  
2.92 (2H, q), 1.39 (3H, t)

(53) 6-ニトロ-N-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸エチルエステル  
〔化合物(90)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.10-8.19 (3H, m), 7.22-7.62 (8H, m), 5.46 (2H, s), 4.24 (2H, q),  
2.93 (2H, q), 1.40 (3H, t), 1.21 (3H, t)

(54) 2-(2-テノイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン 〔化合物(91)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 192-193.5℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.14 (1H, dd), 7.90 (1H, d), 7.53-7.58 (5H, m), 7.39 (1H, d), 7.21 (2H, d),  
7.12 (1H, dd), 5.55 (2H, s), 2.88 (2H, q), 1.36 (3H, t)

(55) 2-(2-フロイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン 〔化合物(92)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 212-213℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.92 (1H, brs), 7.53-7.68 (4H, m), 7.31-7.35 (3H, m), 7.10 (2H, d),  
6.67 (1H, brs), 5.57 (2H, s), 2.91 (2H, q), 1.26 (3H, t)

(56) 2-ニコチノイルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン塩酸塩 〔化合物(93)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 224-225℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

9.48 (1H, s), 8.86-8.91 (2H, m), 7.10-7.85 (9H, m), 5.72 (2H, s),

2.97 (2H, q), 1.29 (3H, t)

(57) 2-ピコリノイルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン塩酸塩〔化合物(94)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 228-229℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ )

8.83-8.85 (1H, m), 8.57-8.60 (1H, m), 8.35 (1H, m), 7.85-7.95 (1H, m),

7.51-7.67 (4H, m), 7.35 (2H, d), 7.10 (2H, d), 5.75 (2H, s), 2.97 (2H, q),

1.29 (3H, t)

(58) 2-イソニコチノイルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン塩酸塩〔化合物(95)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 233-235℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ )

8.80 (2H, d), 8.57-8.08 (2H, d), 7.52-7.70 (4H, m), 7.35 (2H, d),

7.11 (2H, d), 5.68 (2H, s), 2.96 (2H, q), 1.28 (3H, t)

(59) 2-(2-チオフエンアセチル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(96)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in CDCl $_3$ )

8.07 (1H, d), 6.90-7.66 (10H, m), 5.45 (2H, s), 4.03 (2H, s), 2.86 (2H, q),

1.31 (3H, t)

(60) 2-(3-クロロ-2-テノイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(97)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 179-180℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in CDCl $_3$ )

8.20 (1H, dd), 7.57-7.60 (4H, m), 7.38-7.44 (2H, m), 7.23-7.26 (2H, m),

7.02 (1H, d), 5.57 (2H, s), 2.90 (2H, q), 1.36 (3H, t)

(61) 2-(3-クロロ-4-メタンスルホニル-2-テノイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン  
〔化合物(98)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 168-170℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.31 (1H, brs), 8.07-8.12 (1H, m), 7.26-7.56 (7H, m), 5.58 (2H, s),

3.25 (3H, s), 2.92 (2H, q), 1.38 (3H, t)

(62) 2-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボニル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン  
〔化合物(99)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 198-200℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.20 (1H, d), 7.26-7.58 (7H, m), 5.57 (2H, s), 3.03 (3H, s), 2.95 (2H, q),

1.40 (3H, t)

(63) 2-(5-メチルイソオキサゾール-3-カルボニル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン  
〔化合物(100)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 155-160℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.06 (1H, d), 7.51-7.59 (2H, m), 7.34-7.37 (1H, m), 7.30 (2H, d),

7.07 (2H, d), 6.54 (1H, s), 5.51 (2H, s), 2.91 (2H, q), 2.49 (3H, s),

1.37 (3H, t)

#### 実施例 5

実施例 4 で得られた化合物(89)および(90)を5%水酸化ナトリウム水溶液で加水分解することにより、化合物(101)および(102)を得た。

(1) 4-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]安息香酸〔化合物(101)〕

の合成：

性状 無色結晶

融点 233-235℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ )

8.36 (2H, d), 8.04 (2H, d), 7.52-7.70 (4H, m), 7.37 (2H, d), 7.11 (2H, d),

5.69 (2H, s), 2.94 (2H, q), 1.29 (3H, t)

(2) 6-ニトロ-N-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸〔化合物(102)〕

の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ )

8.12-8.32 (3H, m), 7.03-7.78 (8H, m), 5.42 (2H, s), 2.93 (2H, q),

1.27 (3H, t)

#### 実施例 6

2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(103)〕の合成：

実施例 3 において4'-ブロモメチル-2-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニルの代わりに4'-ブロモメチル-2-シアノビフェニルを用いて同様な反応を行い、標記化合物(103)を得た。

性状 無色結晶

融点 117-118℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in CDCl $_3$ )

8.06 (1H, d), 7.77 (1H, d), 7.32-7.67 (10H, m), 5.63 (2H, s), 2.92 (2H, q),

1.38 (3H, t)

#### 実施例 7

(1) 2-アセチルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(104)〕の合成：

水素化ナトリウム (55% in oil) 70mgを懸濁させたN, N-ジメチルホルムアミド 5 mlに2-エチル-5-アセチルアミノ-1, 3, 4-チアジアゾール0.26gを室温で加えて攪拌した。水素ガスの発生が止まった後、4'-ブロモメチル-2-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル0.8gのN, N-ジメチルホルムアミド溶液 5 mlを反応溶液中に加えた。室温で25時間攪拌した後、水と酢酸エチルを加え、有機層を分取した。水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、生成した2成分のうちR<sub>f</sub>の高いスポットを与える画分を集めて濃縮した。

残渣にジオキサン 5 mlと10%塩酸 1 mlを加えて室温で攪拌した。1時間後、5%水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応液のpHをアルカリ側とした。エーテルで洗浄した後、水層を10%塩酸でpH 2程度とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取した後、水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、濾液を濃縮することにより無色粉末として標記化合物(104) 80mgを得た。

性状 無色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8.08 (1H, d), 7.51-7.62 (2H, m), 7.39-7.45 (1H, m), 7.34 (2H, d),

7.17 (2H, d), 5.47 (2H, s), 2.83 (2H, q), 2.21 (3H, s), 1.32 (3H, t)

(2) 2-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルアミノ-5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール塩酸塩〔化合物(105)〕の合成:

実施例7(1)に記載される反応により生成した2成分のうち、R<sub>f</sub>の低いスポットを与えるものを、同様のシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液:クロロホルム) により精製した。

残渣にジオキサン 5 mlと10%塩酸 1 mlを加えて室温で攪拌した。1時間後、5%水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応液のpHをアルカリ側とした。30分反応させた後、エーテルで洗浄した。水層に10%塩酸を加えてpH 2程度とすると塩が析出してきた。濾取し水でよく洗い乾燥することにより標記化合物(105) 100mgを得た。

性状 無色結晶

融点 200-202℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

8.11 (1H, t), 7.54-7.72 (4H, m), 7.28 (2H, d), 7.07 (2H, d), 4.45 (2H, d),  
2.81 (2H, q), 1.21 (3H, t)

#### 実施例 8

実施例 7 (1) 及び (2) と同様して以下の化合物 (106) ~ (109) を得た。

(1) 2-アセチルイミノ-5-メチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物 (106)] の合成:

性状 無色結晶

融点 128-133℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.55-7.71 (4H, m), 7.22 (2H, d), 7.08 (2H, d), 5.46 (2H, s), 2.50 (3H, s),  
2.19 (3H, s)

(2) 2-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルアミノ-5-メチル-1,3,4-チアジアゾール塩酸塩 [化合物 (107)] の合成:

性状 無色結晶

融点 196-198℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

8.05 (1H, t), 7.54-7.72 (4H, m), 7.28 (2H, d), 7.07 (2H, d), 4.47 (2H, d),  
2.45 (3H, s)

(3) 2-アセチルイミノ-5-エチルチオ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物 (108)] の合成:

性状 無色結晶

融点 174-175℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.19 (1H, d), 7.42-7.63 (3H, m), 7.44 (2H, d), 7.24 (2H, d), 5.52 (2H, s),  
3.17 (2H, q), 2.29 (3H, s), 1.42 (3H, t)

(4) 2-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルアミノ-5-エチルチオ-1,3,4-チアジアゾール塩酸塩 [化合物 (109)] の合成:

性状 無色結晶

融点 184-187℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ )

8.32 (1H, t), 7.56-7.68 (4H, m), 7.29 (2H, d), 7.08 (2H, d), 4.47 (2H, d),  
3.07 (2H, q), 1.28 (3H, t)

#### 実施例 9

2-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルアミノ-5-シクロ  
プロピル-1,3,4-チアジアゾール塩酸塩〔化合物(110)〕の合成:

実施例 2 (2) で得られた化合物 (4) を、5%水酸化ナトリウム水溶液で脱アセチ  
ル化することにより、標記化合物 (110) を得た。

性状 無色結晶

融点 203-205℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ )

8.07 (1H, t), 7.57-7.69 (4H, m), 7.27 (2H, d), 7.07 (2H, d), 4.43 (2H, d),  
2.15-2.21 (1H, m), 0.98-1.05 (2H, m), 0.79-0.83 (2H, m)

#### 実施例 10

2-イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチ  
ル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(111)〕の合成:

実施例 7 (1) で得られた化合物 (104) 70mg をエタノール 4 ml と 10%水酸化ナトリ  
ウム水溶液 4 ml の混液中に加え、加熱還流した。2 時間後、室温に戻し 10%塩酸  
水溶液で pH を 4 程度とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、無水硫酸マグ  
ネシウムで乾燥した後、濾過し濾液を濃縮した。放置すると結晶化してきた。ジ  
イソプロピルエーテルを加えて濾取し、乾燥することにより無色結晶の標記化合  
物 (111) 22mg を得た。

性状 無色結晶

融点 180-182℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ )

7.53-7.68 (4H, m), 7.30 (2H, d), 7.07 (2H, d), 6.59 (1H, m), 4.02 (2H, brs),  
2.46 (2H, q), 1.11 (3H, t)

#### 実施例 11



2-イミノ-5-エチルチオ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]  
メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(112)〕の合成：

実施例 8 (3) で得られた化合物(108)を実施例 10 と同様の反応に付し、化合物  
(112)を得た。

性状 黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ )

7.04-7.72 (8H, m), 5.95 (1H, m), 3.90 (2H, brs), 3.05 (2H, q), 1.21 (3H, t)

#### 実施例 12

製造方法-1において、塩基としてジイソプロピルエチルアミンを用い、以下  
に示す本発明化合物を合成した。

2-フェニルアセチルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェ  
ニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(113)〕の合成：

N,N-ジメチルホルムアミド 5 ml とジイソプロピルエチルアミン 100mg の混合液  
中に 2-フェニルアセチルアミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール 180mg 及び 4'-  
ブロモメチル-2-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル 400mg  
を加え、油浴上 80℃ で 5 時間攪拌した。室温に戻した後、水と酢酸エチルを加え、  
有機層を分取した。水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し濾液を  
濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液 クロロホルム)  
に付し、主成分を含む画分を集めて濃縮した。

残渣にジオキサン 4 ml と 10% 塩酸 1 ml を加えて室温で攪拌した。20 時間後、5  
% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応液の pH をアルカリ側とした。エーテルで  
洗浄した後、水層を 10% 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し  
た後、水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾過し濾液を濃縮した。  
放置すると結晶化してきた。ジイソプロピルエーテルを加えて濾取し、乾燥する  
ことにより無色結晶の標記化合物(113) 17mg を得た。

性状 無色結晶

融点 149-151℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in CDCl $_3$ )

8.23 (1H, dd), 7.16-7.61 (12H, m), 5.43 (2H, s), 3.86 (2H, s), 2.83 (2H, q),

1. 32 (3H, t)

### 実施例 1 3

実施例 1 2 と同様に化合物 (114) ~ (116) を合成した。

(1) 2-(2-クロロフェニル)アセチルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン [化合物 (114)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8. 03 (1H, d), 7. 16-7. 68 (11H, m), 5. 34 (2H, s), 3. 98 (2H, s), 2. 81 (2H, q),  
1. 32 (3H, t)

(2) 2-フェノキシアセチルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン [化合物 (115)] の合成:

性状 無色結晶

融点 243-246 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7. 91 (1H, d), 6. 92-7. 60 (12H, m), 5. 41 (2H, s), 4. 85 (2H, s), 2. 88 (2H, q),  
1. 34 (3H, t)

(3) 2-(2-クロロフェノキシ)アセチルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン [化合物 (116)] の合成:

性状 無色結晶

融点 210-212 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8. 22 (1H, dd), 6. 84-7. 63 (11H, m), 5. 42 (2H, s), 4. 93 (2H, s), 2. 88 (2H, q),  
1. 35 (3H, t)

### 実施例 1 4

製造方法-1において、塩基として炭酸カリウムを用い、以下に示す本発明化合物を合成した。

2-(2-ブロモベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビ

フェニル-4-イル] メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン [化合物(117)] の合成:

炭酸カリウム100mgを懸濁させたN, N-ジメチルホルムアミド 5 mlに2-エチル-5-(2-ブロモベンゾイル) アミノ-1, 3, 4-チアゾアゾール156mg及び4'-ブロモメチル-2-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル) ビフェニル279mgを加え、油浴上80℃で3時間攪拌した。室温に戻した後、水と酢酸エチルを加え、有機層を分取した。水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム/メタノール=40/1) に付し、主成分を含む画分を集めて濃縮した。

残渣にテトラヒドロフラン 5 mlと20%塩酸 1 mlを加えて室温で攪拌した。20時間後、5%水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応液のpHをアルカリ側とした。エーテルで洗浄した後、水層を20%塩酸で中和し、クロロホルムとテトラヒドロフランの混液で抽出した。有機層を分取した後、水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾過し、濾液を濃縮した。放置すると結晶化してきた。エーテルを加えて濾取し、乾燥することにより無色結晶の標記化合物(117) 85mgを得た。

性状 無色結晶

融点 125-129℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCℓ<sub>3</sub>)

8.06 (1H, m), 7.96 (1H, dd), 7.62 (2H, d), 7.55 (2H, m), 7.35-7.51 (4H, m),

7.18 (2H, d), 5.58 (2H, s), 2.90 (2H, q), 1.37 (3H, t)

#### 実施例 15

実施例 14と同様にして化合物(118)~(125)を合成した。

(1) 2-(3-ブロモベンゾイル) イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン [化合物(118)] の合成:

性状 無色結晶

融点 193-194℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCℓ<sub>3</sub>)

8.44 (1H, d), 8.19 (2H, dd), 7.48-7.66 (6H, m), 7.23-7.42 (3H, m),

5.64 (2H, s), 2.91 (2H, q), 1.38 (3H, t)

(2) 2-(4-ブロモベンゾイル) イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)

ビフェニル-4-イル] メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン [化合物(119)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.61 (1H, d), 8.18 (2H, m), 7.55-7.77 (6H, m), 7.20-7.42 (3H, m),

5.66 (2H, s), 2.91 (2H, q), 1.38 (3H, t)

(3) 2-(2-トルオイル) イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン [化合物(120)] の合成:

性状 無色結晶

融点 189-191 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.16 (2H, m), 7.55 (2H, m), 7.45 (2H, m), 7.36 (2H, m), 7.22 (4H, m),

5.60 (2H, s), 2.89 (2H, q), 2.67 (3H, s), 1.37 (3H, t)

(4) 2-(3-トルオイル) イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン [化合物(121)] の合成:

性状 無色結晶

融点 179-180 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.10 (3H, m), 7.49-7.60 (4H, m), 7.33-7.36 (3H, m), 7.18 (2H, d),

5.60 (2H, s), 2.87 (2H, q), 2.42 (3H, s), 1.35 (3H, t)

(5) 2-(4-トルオイル) イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン [化合物(122)] の合成:

性状 無色結晶

融点 208-212 $^{\circ}\text{C}$

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )

8.21 (2H, d), 7.85 (1H, d), 7.52 (2H, m), 7.42 (3H, m), 7.26 (2H, d),

7.15 (2H, d), 5.60 (2H, s), 2.88 (2H, q), 2.42 (3H, s), 1.36 (3H, t)

(6) 2-(1-ナフトイル) イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル) ビフェニル-4-イル] メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン [化合物(123)] の合成:

性状 微褐色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

9.11 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.07 (1H, d), 7.97 (1H, m), 7.85 (1H, m),  
7.33-7.60 (6H, m), 7.19 (2H, d), 6.90 (2H, brs), 5.61 (2H, s), 2.91 (2H, q),  
1.39 (3H, t)

(7) 2-(2-ナフトイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(124)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 213-215℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )

8.87 (1H, s), 8.36 (1H, d), 7.99 (1H, d), 7.90 (2H, d), 7.79 (1H, d),  
7.44-7.60 (7H, m), 7.17 (2H, d), 5.67 (2H, s), 2.89 (2H, q), 1.38 (3H, t)

(8) 1-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]シクロプロパンカルボン酸エチルエステル〔化合物(125)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.90 (1H, s), 7.45 (2H, m), 7.24-7.42 (5H, m), 5.47 (2H, s), 4.23 (2H, q)  
2.85 (2H, q), 1.56 (4H, m), 1.37 (3H, t), 1.29 (3H, t)

以下、実施例16～実施例23まで、主に本発明の好ましい製造法である製造方法-2によるチアジアゾリン誘導体の合成について記載した。

〔チアジアゾリン誘導体〕の合成

### 参考例3

2-イミノ-5-エチル-3-[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリンの合成

水素化ナトリウム (55% in oil) 43mgを懸濁させたN,N-ジメチルホルムアミド10mLに2-トリフルオロアセチルアミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール225mgを室温で加えて攪拌した。水素ガスの発生が止まった後、4'-ブロモメチル-2-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル557mgを反応溶液中に加え、油浴上70℃で10時間攪拌した。室温に戻した後、水と酢酸エチルを加え、有

機層を分取した。水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム）に付し、主成分を含む画分を集めて濃縮した。

残渣にテトラヒドロフラン20mlと5%水酸化ナトリウム2mlを加えて油浴上70℃で6時間攪拌した。室温に戻した後減圧濃縮し、水とクロロホルムを加え、有機層を分取した。水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム／メタノール=20／1）に付し、主成分を含む画分を集めて濃縮し、乾燥することにより無色粉末の標記化合物400mgを得た。

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.91 (1H, d), 7.47 (2H, m), 7.19–7.44 (10H, m), 7.12 (4H, dd), 6.88 (6H, d),  
4.96 (2H, s), 2.56 (2H, q), 1.20 (3H, t)

同様にして、2-イミノ-5-メチル-3-[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン、2-イミノ-5-n-プロピル-3-[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン、2-イミノ-5-イソプロピル-3-[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン及び2-イミノ-5-シクロプロピル-3-[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリンを合成した。

#### 実施例 16

N-[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸〔化合物(126)〕の合成：

2-イミノ-5-エチル-3-[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン60mg、無水フタル酸15mgをN,N-ジメチルホルムアミド1mlに加え、室温で20時間攪拌した。水と酢酸エチルを加え、有機層を分取した。水洗、濃縮し、5%水酸化ナトリウム水溶液とエーテルを加えた。水層を分取し、20%塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を分取した後、水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾過し、濾液を濃縮

した。

残渣にテトラヒドロフラン 3 ml と 20% 塩酸 0.1 ml を加えて室温で攪拌した。20 時間後、5% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応液の pH をアルカリ側とした。エーテルで洗浄した後、水層を 20% 塩酸で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を分取した後、水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾過し、濾液を濃縮し、乾燥することにより無色粉末の標記化合物 (126) 20mg を得た。

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.03 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.80 (1H, d), 7.22-7.60 (7H, m), 7.06 (2H, d),  
5.48 (2H, s), 2.86 (2H, q), 1.35 (3H, t)

#### 実施例 17

実施例 16 と同様にして化合物 (127) ~ (150) を合成した。

(1) 3-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]プロペン酸 [化合物 (127)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )

7.82 (1H, d), 7.41-7.73 (3H, m), 7.36 (2H, d), 7.31 (1H, s), 7.18 (2H, dd),  
6.93 (1H, d), 5.52 (2H, s), 2.90 (2H, q), 1.35 (3H, t)

(2) 3-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]アトロパ酸 [化合物 (128)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.80 (2H, m), 7.32-7.61 (8H, m), 7.03-7.20 (4H, m), 5.46 (2H, s),  
2.85 (2H, q), 1.36 (3H, t)

(3) 2-[[5-メチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]-1-シクロペンテンカルボン酸 [化合物 (129)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.52-7.71 (4H, m), 7.33 (2H, d), 7.09 (2H, d), 5.49 (2H, s),

2.74-2.80 (4H, m), 2.55 (3H, s), 1.85-1.91 (2H, m)

(4) 2-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]-1-シクロペンテンカルボン酸〔化合物(130)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 234-235℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$ )

7.76 (1H, d), 7.35-7.65 (3H, m), 7.29 (2H, d), 7.11 (2H, d), 5.52 (2H, s),

3.03 (4H, t), 2.94 (2H, q), 1.89 (2H, m), 1.39 (3H, t)

(5) 2-[[5-n-プロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]-1-シクロペンテンカルボン酸〔化合物(131)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.95-7.99 (1H, m), 7.15-7.61 (7H, m), 5.55 (2H, s), 3.03-3.09 (2H, m),

2.88-2.98 (4H, m), 1.76-1.92 (4H, m), 1.05 (3H, t)

(6) 2-[[5-シクロプロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]-1-シクロペンテンカルボン酸〔化合物(132)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 216-218℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.56-7.72 (4H, m), 7.31 (2H, d), 7.09 (2H, d), 5.47 (2H, s),

2.70-2.85 (4H, m), 2.32-2.38 (1H, m), 1.82-1.92 (2H, m),

1.12-1.20 (2H, m), 0.95-1.10 (2H, m)

(7) 2-[5-イソプロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]



メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]-1-シクロペンテンカルボン酸〔化合物(133)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.89 (1H, d), 7.40-7.60 (3H, m), 7.28 (2H, d), 7.14 (2H, d), 5.52 (2H, s),  
3.26 (1H, septet), 3.05 (2H, t), 2.92 (2H, t), 1.86 (2H, quintet),  
1.42 (6H, d)

(8) trans-2-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]-1-シクロヘキサンカルボン酸〔化合物(134)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.90 (1H, s), 7.35-7.63 (3H, m), 7.08-7.33 (4H, m), 5.45 (2H, s),  
3.04 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.86 (2H, q), 2.08 (1H, m), 1.83 (2H, m),  
1.44 (5H, m), 1.35 (3H, t)

(9) N-[5-メチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸〔化合物(135)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.02-8.05 (2H, m), 7.89-7.93 (2H, m), 7.82 (2H, d), 7.25-7.58 (4H, m),  
7.06 (2H, d), 5.47 (2H, s), 2.53 (3H, s)

(10) N-[5-n-プロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸〔化合物(136)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.79-8.09 (5H, m), 7.18-7.56 (5H, m), 7.08 (2H, d), 5.50 (2H, s),  
2.84 (2H, t), 1.79 (2H, m), 1.01 (3H, t)

(11) N-[5-シクロプロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸〔化合物(137)〕

の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.98-8.01 (1H, m), 7.52-7.75 (7H, m), 7.31 (2H, d), 7.10 (2H, d),

5.54 (2H, s), 2.32-2.38 (1H, m), 1.12-1.20 (2H, m), 0.95-1.10 (2H, m)

(12) N-[5-イソプロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸〔化合物(138)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.89-8.10 (5H, m), 7.18-7.58 (7H, m), 5.55 (2H, s), 3.25 (1H, septet),

1.42 (6H, d)

(13) 3,6-ジフルオロ-N-[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸〔化合物(139)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.45-7.70 (6H, m), 7.31 (2H, d), 7.10 (2H, d), 5.50 (2H, s),

2.94 (2H, q), 1.27 (3H, t)

(14) 3-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]イソフタル酸及び2-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]テレフタル酸の混合物〔化合物(140)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.20 (2H, d), 8.01 (1H, m), 7.83 (3H, m), 7.36-7.61 (12H, m), 7.15 (4H, m)

5.56 (2H, s), 5.57 (2H, s), 2.93 (4H, m), 1.39 (6H, m)

(15) 2-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル

ル-1, 3, 4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]ニコチン酸〔化合物(141)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.81 (1H, d), 7.16-7.50 (5H, m), 7.13 (1H, d), 6.70 (4H, m), 5.46 (2H, s),  
2.86 (2H, q), 1.34 (3H, t)

(16) 3-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]イソニコチン酸及び4-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]ニコチン酸の混合物〔化合物(142)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

9.23 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.75 (2H, m), 7.79-7.87 (3H, m), 7.40-7.68 (7H, m)  
7.32 (4H, m), 7.14 (4H, m), 5.57 (2H, s), 5.51 (2H, s), 2.92 (4H, m),  
1.37 (6H, m)

(17) 4-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]チオフエン-3-カルボン酸〔化合物(143)〕の合成：

性状 無色結晶

融点 242-245℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

8.61 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.50-7.70 (4H, m), 7.36 (2H, d), 7.11 (2H, d),  
5.63 (2H, s), 2.98 (2H, q), 1.27 (3H, t)

(18) 4-[[5-シクロプロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1, 3, 4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]チオフエン-3-カルボン酸〔化合物(144)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

8.61 (1H, d), 8.22 (1H, d), 7.50-7.70 (4H, m), 7.34 (2H, d), 7.11 (2H, d),  
5.59 (2H, s), 2.33-2.41 (1H, m), 1.17-1.20 (2H, m), 0.99-1.04 (2H, m)  
(19) 4-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]フラン-3-カルボン酸  
〔化合物(145)〕の合成:

性状 無色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>)

8.82 (1H, d), 8.50 (1H, d), 7.51-7.70 (4H, m), 7.34 (2H, d), 7.11 (2H, d),  
5.64 (2H, s), 2.33-2.41 (1H, m), 2.98 (2H, q), 1.27 (3H, t)  
(20) 3-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]ピラジン-2-カルボン酸  
〔化合物(146)〕の合成:

性状 無色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>)

8.87 (1H, d), 8.81 (1H, d), 7.52-7.72 (4H, m), 7.31 (2H, d), 7.10 (2H, d),  
5.56 (2H, s), 2.95 (2H, q), 1.28 (3H, t)  
(21) 3-[[5-n-プロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]ピラジン-2-カルボン酸  
〔化合物(147)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 167-170℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in DMSO-d<sub>6</sub>)

8.87 (1H, s), 8.81 (1H, s), 7.52-7.70 (4H, m), 7.31 (2H, d), 7.09 (2H, d),  
5.57 (2H, s), 2.91 (2H, t), 1.68-1.76 (2H, m), 0.94 (3H, t)  
(22) 3-[[5-シクロプロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]ピラジン-2-カルボン酸  
〔化合物(148)〕の合成:

性状 無色結晶

融点 158-160℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

8.87 (1H, s), 8.81 (1H, s), 7.53-7.72 (4H, m), 7.30 (2H, d), 7.09 (2H, d),  
5.53 (2H, s), 2.36-2.45 (1H, m), 1.18-1.20 (2H, m), 0.95-1.08 (2H, m)  
(23) 2-(2-スルホベンゾイル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(149)] の合成:

性状 淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.88 (1H, d), 7.23-7.61 (7H, m), 7.19 (2H, d), 7.13 (2H, d), 5.48 (2H, s),  
2.86 (2H, q), 1.34 (3H, t)  
(24) 3-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノスルホニル]テン酸 [化合物(150)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.85 (2H, d), 7.37-7.69 (6H, m), 7.09 (4H, m), 5.25 (2H, s), 2.82 (2H, q),  
1.32 (3H, t)  
(25) 2-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノスルホニル]安息香酸メチルエステル [化合物(151)] の合成:

性状 淡褐色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.14 (2H, brs), 7.56 (6H, brs), 7.33 (2H, m), 7.08 (2H, m), 5.27 (2H, s),  
3.82 (3H, s), 2.84 (2H, q), 1.32 (3H, t)

#### 参考例 4

(±)-cis-3,4,5,6-テトラヒドロフタル酸モノベンジルエステル

cis-3,4,5,6-テトラヒドロフタル酸無水物1.51g、ベンジルアルコール1mlをテトラヒドロフランに加え、触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを添加し、6時間加熱還流した。室温に戻した後、減圧濃縮し、残渣をクロロホルムと5%水酸化ナトリウム水溶液で分液し、水層を分取した。水層を氷冷下攪拌しながら20%塩酸

で酸性とし、クロロホルムで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去し、無色油状の標記化合物1.93gを得た。

#### 実施例 18

2-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]-1-シクロヘキセンカルボン酸ベンジルエステル〔化合物(152)〕の合成：

(±)-cis-3,4,5,6-テトラヒドロフタル酸モノベンジルエステル78mgを塩化オキサリル1mlに加え、室温で10分攪拌した（発泡が終了するまで）。室温で減圧濃縮し、真空ポンプで1時間乾燥した。残渣をテトラヒドロフラン2mlに溶解し、2-イミノ-5-エチル-3-[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン120mgとトリエチルアミン3滴を加えて室温で攪拌した。2時間後、水と酢酸エチルを加えて攪拌し、有機層を分取した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム→クロロホルム/メタノール=20/1）で精製した。

得られた油状残渣をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、20%塩酸10滴を加えて室温で攪拌した。20時間後、20℃以下で減圧濃縮し、トルエンで2回共沸した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム→クロロホルム/メタノール=10/1）に付し、無色粉末の標記化合物(152)38mgを得た。

性状 無色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8.12 (1H, d), 7.58 (4H, m), 7.30-7.42 (4H, m), 7.15-7.30 (4H, m),  
5.40 (2H, s), 5.06 (2H, s), 2.85 (2H, q), 2.34 (4H, m), 1.71 (4H, brs),  
1.37 (3H, t)

#### 実施例 19

実施例 18と同様にして化合物(153)～(156)を合成した。

(1) cis-2-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]シクロヘキサンカル

ボン酸ベンジルエステル〔化合物(153)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.06 (2H, d), 7.52 (4H, m), 7.10–7.37 (7H, m), 5.30 (2H, m), 5.00 (2H, m)  
3.06 (1H, m), 2.96 (1H, m), 2.89 (2H, q), 1.98–2.22 (2H, m), 1.82 (2H, m)  
1.42 (4H, m), 1.35 (3H, t)

(2) cis-2-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]シクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステル光学異性体A〔化合物(154)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.06 (2H, d), 7.52 (4H, m), 7.10–7.37 (7H, m), 5.30 (2H, m), 5.00 (2H, m)  
3.06 (1H, m), 2.96 (1H, m), 2.89 (2H, q), 1.98–2.22 (2H, m), 1.82 (2H, m)  
1.42 (4H, m), 1.35 (3H, t)

(3) cis-2-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]シクロヘキサンカルボン酸ベンジルエステル光学異性体B〔化合物(155)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.06 (2H, d), 7.52 (4H, m), 7.10–7.37 (7H, m), 5.30 (2H, m), 5.00 (2H, m)  
3.06 (1H, m), 2.96 (1H, m), 2.89 (2H, q), 1.98–2.22 (2H, m), 1.82 (2H, m)  
1.42 (4H, m), 1.35 (3H, t)

(4) 2-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]-4-シクロヘキセンカルボン酸ベンジルエステル〔化合物(156)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.12 (1H, d), 7.59 (4H, m), 7.15–7.43 (8H, m), 5.69 (2H, m), 5.33 (2H, dd)  
5.16 (1H, dd), 5.04 (1H, dd), 3.11 (2H, m), 2.86 (2H, q), 2.31–2.68 (4H, m)

1. 35 (3H, t)

## 実施例 20

2-[[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]-1-シクロヘキセンカルボン酸〔化合物(157)〕の合成：

実施例 18 化合物(152) 32mgを25%臭化水素酸／酢酸溶液2mlに加え、80℃で40時間攪拌した。放冷後、室温で減圧濃縮し、酢酸エチルを加えて攪拌した。5%水酸化ナトリウム水溶液で3回抽出し、水層を合わせてクロロホルムで1回洗浄した。水層を氷冷下攪拌しながら20%塩酸で酸性とし、クロロホルムとテトラヒドロフランの混液で3回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテルより粉末化し、淡赤色粉末の標記化合物(154) 11mgを得た。

性状 淡赤色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.81 (1H, d), 7.32-7.53 (3H, m), 7.11 (2H, d), 7.00 (2H, d), 5.52 (2H, s)

2.88 (2H, q), 2.38 (4H, m), 1.72 (4H, m), 1.32 (3H, t)

実施例 21 実施例 20 と同様にして化合物(158)～(161)を合成した。

(1) cis-2-[[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]シクロヘキサンカルボン酸〔化合物(158)〕の合成：

性状 淡橙色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.95 (1H, s), 7.41-7.59 (3H, m), 7.08-7.18 (4H, m), 5.47 (2H, s)

3.01 (1H, m), 2.89 (1H, m), 2.86 (2H, q), 2.09 (1H, m), 1.81 (2H, m)

1.42 (5H, m), 1.35 (3H, t)

(2) cis-2-[[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]シクロヘキサンカルボン酸光学異性体A〔化合物(159)〕の合成：

性状 無色粉末



$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.95 (1H, s), 7.41-7.59 (3H, m), 7.08-7.18 (4H, m), 5.47 (2H, s),

3.01 (1H, m), 2.89 (1H, m), 2.86 (2H, q), 2.09 (1H, m), 1.81 (2H, m),

1.42 (5H, m), 1.35 (3H, t)

(3) *cis*-2-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]シクロヘキサンカルボン酸光学異性体B〔化合物(160)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.95 (1H, s), 7.41-7.59 (3H, m), 7.08-7.18 (4H, m), 5.47 (2H, s),

3.01 (1H, m), 2.89 (1H, m), 2.86 (2H, q), 2.09 (1H, m), 1.81 (2H, m),

1.42 (5H, m), 1.35 (3H, t)

(4) 2-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]-4-シクロヘキセンカルボン酸〔化合物(161)〕の合成:

性状 淡褐色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.02 (1H, s), 7.33-7.63 (3H, m), 7.00-7.26 (4H, m), 6.71 (2H, m),

5.40 (2H, s), 3.27 (4H, m), 3.07 (1H, m), 2.80 (1H, m), 2.86 (2H, q),

1.35 (3H, t)

## 実施例 22

N-[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸 2-メトキシカルボニルベンジルエステル〔化合物(162)〕の合成:

N-[5-エチル-3-[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸 30mg、2-ブロモメチル安息香酸メチル12mgをN,N-ジメチルホルムアミド0.5mlに加え、室温で攪拌しながら炭酸セシウム30mgを加えて室温で20時間攪拌した。水と酢酸エチルを加えて30分攪拌し、有機層を分取した。有機層を水で2回洗浄し、無水硫

酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム）で精製した。

得られた残渣をテトラヒドロフラン2mlに溶解し、20%塩酸2滴を加え、室温で攪拌した。20時間後、20℃以下で減圧濃縮し、トルエンで2回共沸した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム）に付し、無色粉末の標記化合物(162)12mgを得た。

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.15 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.40-7.65 (8H, m), 7.30-7.40 (4H, d),  
7.13-7.22 (2H, d), 5.61 (2H, s), 5.53 (2H, s), 4.08 (3H, s), 2.91 (2H, q),  
1.37 (3H, t)

実施例 23 実施例 22 と同様にして化合物(163)～(167)を合成した。

(1) N-[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸 2-カルボキシメチルエステル〔化合物(163)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.04 (1H, d), 7.26-7.58 (9H, m), 7.23 (2H, m), 5.67 (2H, s), 4.85 (2H, s)  
2.92 (2H, q), 1.38 (3H, m)

(2) N-[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸 2-(1H-テトラゾール-5-イル)ベンジルエステル〔化合物(164)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.14 (1H, d), 8.09 (1H, d), 7.44-7.72 (8H, m), 7.32-7.47 (4H, d),  
7.13-7.23 (2H, d), 5.64 (2H, s), 5.53 (2H, s), 2.91 (2H, q), 1.37 (3H, t)

(3) N-[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸 ブチルエステル〔化合物(165)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.12 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.43-7.63 (5H, m), 7.32-7.43 (3H, d),  
7.13-7.22 (2H, d), 5.52 (2H, s), 4.17 (2H, t), 2.91 (2H, q), 1.60 (2H, m),  
1.37 (3H, t), 1.29 (2H, m), 0.86 (3H, t)

(4) N-[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸 プロピルエステル [化合物(166)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.06 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.43-7.65 (5H, m), 7.32-7.43 (3H, d),  
7.12-7.21 (2H, d), 5.52 (2H, s), 4.13 (2H, t), 2.91 (2H, q), 1.63 (2H, m),  
1.37 (3H, t), 0.88 (3H, t)

(5) N-[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸 ベンジルエステル [化合物(167)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.05 (1H, d), 7.92 (1H, d), 7.31-7.65 (13H, m), 7.12-7.21 (2H, d),  
5.52 (2H, s), 5.44 (2H, s), 2.89 (2H, q), 1.39 (3H, t)

以下、実施例 24 ~ 実施例 27 まで実施例 16 の化合物(126)のプロドラッグ化合物を合成した。

#### 実施例 24

N-[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン] フタルアミド酸 5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-メチルエステル [化合物(168)] の合成:

N-[[5-エチル-3-[2'-(N-トリフニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸 75mg、4-ブロモメチル-5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン 50mg を N, N-ジメチルホルムア

ミド2mlに加え、炭酸カリウム30mgを加えて90℃で4時間攪拌した。室温に戻した後、水と酢酸エチルを加えて30分攪拌し、有機層を分取した。酢酸エチルで更に2回抽出し、有機層を合わせて水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム）で精製した。

得られた油状残渣をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、20%塩酸5滴を加え、室温で攪拌した。20時間後、20℃以下で減圧濃縮し、更にトルエンで2回共沸した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム）に付し、無色粉末の標記化合物(168)46mgを得た。

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.18 (1H, d), 8.12 (1H, d), 7.37–7.79 (6H, m), 7.21–7.36 (4H, m),

5.58 (2H, s), 4.98 (2H, s), 2.93 (2H, q), 2.21 (3H, s), 1.37 (3H, t)

#### 実施例 25

N-[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸 フタリジルエステル〔化合物(169)〕の合成：

N-[5-エチル-3-[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸75mg、 $\alpha$ -ブromoフタリジル100mgをN,N-ジメチルホルムアミド2mlに加え、炭酸カリウム30mgを加えて90℃で4時間攪拌した。室温に戻した後、水と酢酸エチルを加えて30分攪拌し、有機層を分取した。酢酸エチルで更に2回抽出し、有機層を合わせて水で2回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム）で精製した。

得られた油状残渣をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、20%塩酸5滴を加え、室温で攪拌した。20時間後、20℃以下で減圧濃縮し、更にトルエンで2回共沸した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム）に付し、無色粉末の標記化合物(169)46mgを得た。

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.13 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.26–7.80 (12H, m), 7.23 (2H, d)

5.59 (2H, s), 2.91 (2H, q), 1.40 (3H, t)

## 実施例 26

N-[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸 1-(エトキシカルボニルオキシ)エチルエステル [化合物(170)] の合成:

N-[5-エチル-3-[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸75mgと炭酸セシウム60mgをN,N-ジメチルホルムアミド0.5ml中に加え、室温で攪拌しながら、1-クロロエチルエチルカーボネート23mgを加えた。1時間攪拌した後、水と酢酸エチルを加えて攪拌し、有機層を分取した。有機層を水で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム) で精製した。

得られた油状残渣をテトラヒドロフラン5mlに溶解し、20%塩酸5滴を加えて室温で攪拌した。20時間後、20℃以下で減圧濃縮し、更にトルエンで2回共沸した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム→クロロホルム/メタノール=20/1) に付し、無色粉末の標記化合物(170)24mgを得た。

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.07 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.48–7.69 (4H, d), 7.44 (4H, d), 7.23 (2H, d)

6.70 (1H, m), 5.53 (2H, dd), 4.12 (2H, q), 2.91 (2H, q), 1.41 (3H, t),

1.31 (3H, d), 1.25 (3H, t)

実施例 27 実施例 26 と同様にして化合物(171)～(177)を合成した。

(1) N-[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸 ピバロイルオキシメチルエステル [化合物(171)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.04 (1H d), 7.90 (1H d), 7.33-7.79 (8H m), 7.21 (2H d), 5.88 (2H s)  
5.54 (2H dd), 2.93 (2H q), 1.28 (3H t), 1.14 (9H s)

(2) N-[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸 エトキシカルボニルメチルエステル [化合物(172)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.95-8.10 (2H m), 7.48-7.90 (4H m), 7.44 (4H d), 7.23 (2H d),  
5.53 (2H dd), 4.72 (2H s), 4.15 (2H q), 2.87 (2H q), 1.38 (3H t),  
1.24 (3H t)

(3) N-[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸 tert-ブチルオキシカルボニルメチルエステル [化合物(173)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.90-8.00 (2H m), 7.49-7.90 (4H m), 7.44 (4H d), 7.25 (2H d),  
5.53 (2H dd), 4.70 (2H s), 2.87 (2H q), 1.49 (9H s), 1.38 (3H t)

(4) N-[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸 1-(メトキシカルボニルオキシ)エチルエステル [化合物(174)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.03 (1H d), 7.99 (1H d), 7.43-7.69 (4H d), 7.42 (4H d), 7.20 (2H d),  
6.69 (1H m), 5.54 (2H dd), 3.95 (3H s), 2.91 (2H q), 1.41 (3H t),  
1.31 (3H d)

(5) N-[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸 1-(tert-ブチルオキシカルボニルオキシ)エチルエステル [化合物(175)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.04 (1H, d), 7.92 (1H, d), 7.33-7.77 (8H, m), 7.21 (2H, d), 6.63 (1H, q)  
5.54 (2H, dd), 2.93 (2H, q), 1.34-1.48 (15H, m)

(6) N-[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸 1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルエステル [化合物(176)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.03 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.45-7.69 (4H, d), 7.44 (4H, d), 7.23 (2H, d)  
6.69 (1H, m), 5.53 (2H, dd), 4.49 (1H, m), 2.91 (2H, q), 1.19-1.92 (16H, m)

(7) N-[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]フタルアミド酸 1-(シクロヘプチルオキシカルボニルオキシ)エチルエステル [化合物(177)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.04 (1H, d), 7.95 (1H, d), 7.42-7.69 (4H, d), 7.41 (4H, d), 7.21 (2H, d),  
6.68 (1H, m), 5.51 (2H, dd), 4.49 (1H, m), 2.90 (2H, q), 1.19-1.99 (18H, m)

実施例 28 実施例 17 (4) の化合物(130)のプロドラッグ化合物を実施例 26 に従って合成した。

(1) 2-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]-1-シクロペンテンカルボン酸 ピパロイルオキシメチルエステル [化合物(178)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.98 (2H, d), 7.31-7.62 (4H, m), 7.20 (2H, d), 5.66 (2H, s), 5.48 (2H, s)  
2.71-2.92 (6H, m), 2.05 (2H, t), 1.33 (3H, t), 1.18 (9H, s)

(2) 2-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]-1-シクロペンテンカル

ボン酸 1-(エトキシカルボニルオキシ)エチルエステル〔化合物(179)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.02 (2H, m), 7.30-7.66 (4H, m), 7.20 (2H, d), 6.68 (1H, q), 5.45 (2H, dd),

4.14 (2H, q), 2.73-2.92 (6H, m), 2.04 (2H, t), 1.43 (6H, m), 1.35 (3H, t)

(3) 2-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]-1-シクロペンテンカルボン酸 1-(tert-ブチルオキシカルボニルオキシ)エチルエステル〔化合物(180)〕

の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.02 (2H, m), 7.30-7.66 (4H, m), 7.20 (2H, d), 6.68 (1H, q), 5.45 (2H, dd)

2.73-2.92 (6H, m), 2.04 (2H, t), 1.35-1.42 (15H, m)

(4) 2-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]-1-シクロペンテンカルボン酸 1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルエステル〔化合物(181)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.00 (2H, m), 7.30-7.68 (4H, m), 7.22 (2H, d), 6.68 (1H, q), 5.46 (2H, dd),

4.51 (1H, m), 2.71-2.92 (6H, m), 2.04 (2H, t), 1.48-1.96 (6H, m),

1.45 (3H, d), 1.00-1.44 (7H, m)

実施例 29 実施例 17 (6) の化合物(132)のプロドラッグ化合物を実施例 27 に従って合成した。

(1) 2-[[5-シクロプロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]-1-シクロペンテンカルボン酸 ピバロイルオキシメチルエステル〔化合物(182)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )



7.99 (2H, d), 7.31-7.67 (4H, m), 7.20 (2H, d), 5.68 (2H, s), 5.50 (2H, s)

2.71-2.92 (4H, m), 2.16 (1H, m), 2.05 (2H, t), 0.99-1.45 (13H, m)

(2) 2-[[5-シクロプロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]-1-シクロペンテンカルボン酸 1-(エトキシカルボニルオキシ)エチルエステル [化合物(183)] :

性状 無色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8.05 (2H, m), 7.31-7.59 (4H, m), 7.20 (2H, d), 6.66 (1H, q), 5.46 (2H, dd),

4.14 (2H, q), 2.82 (4H, m), 2.16 (1H, m), 2.06 (2H, t), 1.00-1.42 (10H, m)

(3) 2-[[5-シクロプロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]-1-シクロペンテンカルボン酸 1-(tert-ブチルオキシカルボニルオキシ)エチルエステル [化合物(184)] の合成 :

性状 無色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8.05 (2H, m), 7.31-7.62 (4H, m), 7.22 (2H, d), 6.66 (1H, q), 5.46 (2H, dd)

2.82 (4H, m), 2.16 (1H, m), 2.06 (2H, t), 1.43 (12H, m), 1.00-1.42 (4H, m)

(4) 2-[[5-シクロプロピル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]-1-シクロペンテンカルボン酸 1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルエステル [化合物(185)] の合成 :

性状 無色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8.03 (2H, m), 7.31-7.64 (4H, m), 7.22 (2H, d), 6.68 (1H, q), 5.46 (2H, dd),

4.51 (1H, m), 2.80 (4H, m), 2.16 (1H, m), 2.04 (2H, t), 1.48-1.93 (6H, m),

1.45 (3H, d), 1.00-1.44 (8H, m)

以下、実施例 30～実施例 31 まで、主に本発明の好ましい製造法である製造方法 2 によるチアジアゾール誘導体の合成について記載した。

[チアジアゾール誘導体] の合成

## 参考例 5

2-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール

2-アミノ-5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール 3. 88 g、ジ-*t*-ブチルジカルボネート 7. 19 g を N, N-ジメチルホルムアミド 120 ml に加え、触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンを添加し、60℃ で 12 時間攪拌した。放冷後、激しく攪拌下に水 200 ml を加え、室温で 30 分攪拌した。析出した結晶を濾取し、乾燥することにより無色結晶の標記化合物 6. 12 g を得た。

性状 無色結晶

融点 108-112℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

3. 02 (2H, q), 1. 56 (9H, s), 1. 40 (3H, t)

## 参考例 6

2-[N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール

2-*t*-ブチルオキシカルボニルアミノ-5-エチル-1, 3, 4-チアジアゾール 687 mg、炭酸カリウム 600 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 30 ml に加え、室温で攪拌しながら 4'-ブロモメチル-2-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル 1. 67 g を加え、油浴上 80℃ で 6 時間攪拌した。室温に戻した後、水と酢酸エチルを加え、有機層を分取した。水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム）に付し、主成分を含む画分を集めて濃縮した。

残渣に 4N 塩酸/ジオキサン溶液 30 ml に加え、室温で 20 時間攪拌した。減圧濃縮し、残渣をデカンテーションによってエーテルで数回洗浄し、ガラス状残渣をエーテルに分散して濾取し、乾燥することにより無色粉末の標記化合物 560 mg を得た。

性状 無色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

7. 81 (1H, d), 7. 49-7. 68 (3H, m), 7. 35 (2H, m), 7. 17 (2H, d), 4. 56 (2H, s),

2. 94 (2H, q), 1. 37 (3H, t)

## 参考例 7

2-[N-(2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール

2-[N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール560mgをテトラヒドロフラン20mlとN,N-ジメチルホルムアミド10mlの混液に加え、室温で攪拌しながら、塩化トリチル431mg、トリエチルアミン155mgを加えた。室温で20時間攪拌した後、水と酢酸エチルを加え、有機層を分取した。水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム）に付し、主成分を含む画分を集めて濃縮した後、析出した結晶を濾取し、乾燥することにより無色結晶の標記化合物606mgを得た。

性状 無色結晶

融点 160-162℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

7.97 (1H, d), 7.49 (2H, m), 7.22-7.41 (11H, m), 7.06 (3H, d), 6.87 (6H, d),  
4.40 (2H, s), 2.89 (2H, q), 1.34 (3H, t)

## 実施例 30

2-[N-(2-クロロベンゾイル)-N-(2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(186)〕の合成：

水素化ナトリウム (55% in oil) 4mgを懸濁させたN,N-ジメチルホルムアミド0.5mlに2-[N-(2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール60mgを室温で加えて攪拌した。水素ガスの発生が止まった後、2-クロロベンゾイルクロリド18mgを反応溶液中に加えた。室温で20時間攪拌した後、水と酢酸エチルを加え、有機層を分取した。水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム）に付し、主成分を含む画分を集めて濃縮した。

残渣にテトラヒドロフラン3mlと20%塩酸0.1mlを加えて室温で攪拌した。

20時間後、5%水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応液のpHをアルカリ側とした。エーテルで洗浄した後、水層を20%塩酸で中和し、クロロホルムとテトラヒドロフランの混液で抽出した。有機層を分取した後、水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾過し、濾液を濃縮した。放置すると結晶化してきた。エーテルを加えて濾取し、乾燥することにより無色結晶の標記化合物(186)15mgを得た。

性状 無色結晶

融点 228-231℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.05 (1H, d), 7.32-7.58 (8H, m), 7.07 (3H, bs), 5.54 (1H, d), 5.11 (1H, d),  
3.10 (2H, q), 1.45 (3H, t)

### 実施例 3 1

実施例 3 0 と同様にして化合物(187)～(204)の化合物を合成した。

(1) 2-[N-t-ブチルオキシカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(187)〕

の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.86 (1H, d), 7.40-7.49 (2H, m), 7.22-7.37 (3H, m), 7.08 (2H, d),  
5.23 (2H, d), 3.00 (2H, q), 1.47 (9H, s), 1.39 (3H, t)

(2) 2-[N-(2,6-ジクロロベンゾイル)-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(188)〕

の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.08 (1H, d), 7.32-7.54 (7H, m), 7.05 (3H, m), 5.57 (1H, d), 5.13 (1H, d),  
3.10 (2H, q), 1.45 (3H, t)

(3) 2-[N-エトキシカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(189)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )

7.88 (1H, d), 7.41-7.65 (3H, m), 7.29 (2H, m), 7.11 (2H, m), 5.33 (2H, d),  
4.37 (2H, q), 3.03 (2H, q), 1.39 (3H, t), 1.33 (3H, t)

(4) 2-[N-(2,4-ジニトロフェニル)-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール [化合物(190)] の合成:

性状 黄色結晶

融点 155-161°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.79 (1H, d), 8.48 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.46-7.65 (4H, m),  
7.16-7.44 (2H, m), 7.11 (2H, m), 5.12 (2H, d), 2.93 (2H, q), 1.32 (3H, t)

(5) 2-[N-ベンジル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール [化合物(191)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.98 (1H, d), 7.43-7.60 (3H, m), 7.22-7.42 (5H, m), 7.20 (2H, d),  
7.12 (2H, d), 4.64 (2H, s), 4.62 (2H, s), 2.87 (2H, q), 1.30 (3H, t)

(6) 2-[N-(4-モルホリンカルボニル)-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール [化合物(192)]

の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.00 (1H, d), 7.46-7.60 (2H, m), 7.42 (1H, d), 7.28 (2H, d), 7.13 (2H, d),  
5.12 (2H, s), 3.66 (4H, t), 3.42 (4H, t), 2.98 (2H, q), 1.36 (3H, t)

(7) 2-[N-フェナシル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール [化合物(193)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.92 (1H, d), 7.19-7.60 (10H, m), 7.16 (1H, d), 7.06 (1H, d), 4.95 (2H, s),

4.73 (2H, s), 2.85 (2H, q), 1.29 (3H, t)

(8) 2-[N-ベンジルオキシカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(194)〕

の合成:

性状 無色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8.04 (1H, d), 7.94 (1H, d), 7.44-7.58 (2H, m), 7.18-7.44 (7H, m),

7.08 (2H, d), 5.32 (2H, s), 4.40 (2H, s), 2.97 (2H, q), 1.35 (3H, t)

(9) 2-[N-n-ブチル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(195)〕の合成:

性状 微黄色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

7.89 (1H, dd), 6.96-7.69 (7H, m), 4.62 (2H, s), 3.37 (2H, t), 2.86 (4H, q),

1.66 (2H, m), 1.35 (3H, t), 0.94 (3H, t)

(10) 2-[N-(3-クロロ-2-テノイル)-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(196)〕の合成:

性状 無色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>+CD<sub>3</sub>OD)

7.87 (1H, d), 7.37-7.62 (5H, m), 7.29 (2H, m), 7.12 (2H, m), 4.47 (2H, s),

2.92 (2H, q), 1.32 (3H, t)

(11) 2-[N-(2-クロロニコチノイル)-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(197)〕の合成:

性状 無色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8.48 (2H, m), 7.82-8.00 (2H, m), 6.82-6.61 (7H, m), 5.36 (1H, d),

5.08 (1H, d), 2.92 (2H, q), 1.33 (3H, t)

(12) 2-[N-(4-メチル-1,2,3-チアジアゾール-5-カルボニル)-N-(2'-(1H-テトラ

ゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(198)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )

7.82 (1H, d), 7.41-7.63 (4H, m), 7.28 (1H, m), 7.14 (2H, d), 5.39 (1H, d),  
5.14 (1H, d), 2.93 (2H, q), 2.53 (3H, s), 1.35 (3H, t)

(13) 2-[N-(2-シアノフェニル)-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(199)〕の合成:

性状 黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )

8.23 (1H, d), 7.82 (1H, d), 7.36-7.69 (4H, m), 7.10-7.32 (6H, m),  
5.58 (1H, d), 5.14 (1H, d), 2.86 (2H, q), 2.53 (3H, s), 1.42 (3H, t)

(14) 2-[N-(2-メトキシカルボニルベンジル)-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(200)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.16 (1H, d), 7.99 (1H, d), 7.49-7.61 (3H, m), 7.35-7.46 (3H, m),  
7.10-7.32 (4H, m), 5.06 (2H, s), 4.76 (2H, s), 3.82 (3H, s), 2.93 (2H, q),  
1.42 (3H, t)

(15) 2-[N-(2-メトキシカルボニルベンジル)-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(201)〕の合成:

性状 淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.83 (2H, d), 7.24-7.57 (6H, m), 6.83 (2H, d), 6.72 (2H, d), 5.00 (2H, s),  
4.50 (2H, s), 2.94 (2H, q), 1.34 (3H, t)

(16) 2-[N-(2-カルボキシベンジル)-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(202)〕の合

成：

性状 淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )

7.92 (2H, d), 7.40-7.65 (4H, m), 7.11-7.39 (6H, m), 5.21 (2H, s),

4.84 (2H, s), 2.96 (2H, q), 1.35 (3H, t)

(17) 2-[N-(3-メトキシカルボニルベンジル)-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(203)〕の合成：

性状 淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.96 (2H, m), 7.37-7.67 (5H, m), 7.08-7.35 (5H, m), 4.73 (2H, s),

4.71 (2H, s), 2.89 (2H, q), 1.33 (3H, t)

(18) 2-[N-(3-カルボキシベンジル)-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール〔化合物(204)〕の合成：

性状 淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )

8.00 (1H, d), 7.86 (1H, m), 7.39-7.62 (6H, m), 7.10-7.21 (4H, m),

4.68 (4H, brs), 2.92 (2H, q), 1.29 (3H, t)

以下、実施例32～33まで、製造方法2によるスルホニルイミノチアジアゾリン誘導体の合成について記載した。

### 実施例32

2-(2-クロロベンゼンスルホニル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン〔化合物(205)〕の合成：

N,N-ジメチルホルムアミド0.5mlにトリエチルアミン11mg、2-イミノ-5-エチル-3-[2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン60mg及び2-クロロベンゼンスルホニルクロリド21mgを加え、室温で20時間攪拌した後、水と酢酸エチルを加え、有機層を分取した。



水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム）に付し、主成分を含む画分を集めて濃縮した。

残渣にテトラヒドロフラン 3 ml と 20% 塩酸 0.1 ml を加えて室温で攪拌した。20 時間後、5% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応液の pH をアルカリ側とした。エーテルで洗浄した後、水層を 20% 塩酸で中和し、クロロホルムとテトラヒドロフランの混液で抽出した。有機層を分取した後、水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾過し、濾液を濃縮した。エーテルを加えて残渣を粉末化して濾取し、乾燥することにより淡黄色粉末の標記化合物 (205) 12mg を得た。

性状 淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.18 (1H, d), 8.05 (1H, d), 7.51–7.61 (2H, m), 7.26–7.60 (6H, m),

7.11 (2H, d), 5.26 (2H, s), 2.86 (2H, q), 1.35 (3H, t)

### 実施例 3 3

実施例 3 2 の方法に従って化合物 (206) ~ (210) を合成した。

(1) 2-エタンスルホニルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-ル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物 (206)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.93 (1H, d), 7.32–7.61 (3H, m), 7.26 (2H, d), 7.11 (2H, d), 5.23 (2H, s),

3.09 (2H, q), 2.82 (2H, q), 1.33 (3H, t), 1.30 (3H, t)

(2) 2-ベンゼンスルホニルイミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物 (207)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

6.90–7.92 (13H, m), 5.18 (2H, s), 2.80 (2H, q), 1.28 (3H, t)

(3) 2-(4-トルエンスルホニル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物 (208)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

6.90–7.92 (12H, m), 5.14 (2H, s), 2.72 (2H, q), 2.37 (3H, s), 1.26 (3H, t)

(4) 2-(2-カルボキシチオフェン-3-スルホニル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(209)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.87 (1H, d), 7.39–7.70 (5H, m), 7.02–7.15 (4H, d), 5.25 (2H, s),

2.82 (2H, q), 1.32 (3H, t)

(5) 2-(2-メトキシカルボニルベンゼンスルホニル)イミノ-5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン [化合物(210)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.18 (2H, m), 7.18–7.70 (8H, m), 7.12 (2H, d), 5.31 (2H, s), 2.87 (2H, q),

1.34 (3H, t)

以下、実施例34～35まで、製造方法2によるスルホニルアミノチアジアゾール誘導体の合成について記載した。

#### 実施例34

2-[N-(2-シアノベンゼンスルホニル)-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール [化合物(211)] の合成:

水素化ナトリウム (55% in oil) 4mgを懸濁させたN,N-ジメチルホルムアミド0.5mlに2-[N-(2'-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール60mgを室温で加えて攪拌した。水素ガスの発生が止まった後、2-シアノベンゼンスルホニルクロリド20mgを反応溶液中に加えた。室温で20時間攪拌した後、水と酢酸エチルを加え、有機層を分取した。水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム)

に付し、主成分を含む画分を集めて濃縮した。

残渣にテトラヒドロフラン 3 ml と 20% 塩酸 0.1 ml を加えて室温で攪拌した。20 時間後、5% 水酸化ナトリウム水溶液を加えて反応液の pH をアルカリ側とした。エーテルで洗浄した後、水層を 20% 塩酸で中和し、クロロホルムとテトラヒドロフランの混液で抽出した。有機層を分取した後、水洗し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾過し、濾液を濃縮した。エーテルを加えて残渣を粉末化して濾取し、乾燥することにより微黄色粉末の標記化合物 (211) 16mg を得た。

性状 微黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.14 (2H, m), 7.91 (1H, m), 7.81 (2H, m), 7.57 (2H, m), 7.44 (3H, m),  
7.19 (2H, d), 5.38 (2H, s), 3.01 (2H, q), 1.39 (3H, t)

### 実施例 3 5

実施例 3 4 に従って化合物 (212) ~ (216) を合成した。

(1) 2-[N-(2-フルオロベンゼンスルホニル)-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール [化合物 (212)] の合成:

性状 微黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.86-7.93 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.14-7.52 (7H, m), 6.92 (2H, d),  
5.14 (2H, s), 2.92 (2H, q), 1.30 (3H, t)

(2) 2-[N-(2-ブロモベンゼンスルホニル)-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール [化合物 (213)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.11 (1H, m), 7.84 (1H, m), 7.70 (1H, m), 7.16-7.49 (7H, m), 6.91 (2H, m),  
5.17 (2H, s), 2.90 (2H, q), 1.27 (3H, t)

(3) 2-[N-エタンスルホニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール [化合物 (214)] の合成:

性状 微黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.96-8.07 (1H, m), 7.35-7.65 (4H, m), 7.07-7.32 (3H, d), 5.23 (2H, s),

3.22 (2H, q), 2.99 (2H, q), 1.39 (3H, t), 1.37 (3H, t)

(4) 2-[N-n-プロパンスルホニル)-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール [化合物(215)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.06 (1H, d), 7.33-7.62 (5H, m), 7.13 (2H, d), 5.22 (2H, s), 3.18 (2H, t),

2.99 (2H, q), 1.87 (2H, m), 1.37 (3H, t), 1.04 (2H, t)

(5) 2-[N-(2-クロロベンゼンスルホニル)-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-チアジアゾール [化合物(216)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.16 (2H, m), 7.30-7.59 (8H, m), 7.13 (2H, d), 5.33 (2H, s), 2.99 (2H, q)

以下、主に本発明の好ましい製造法である製造方法-2によるチアゾリン誘導体及びチアゾール誘導体 (基A/A-1, A-2) の合成について記載した。

### 実施例 36

(1) 2-シクロプロピルカルボニルイミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルチアゾリン-4-カルボン酸エチルエステル [化合物(217)]

の合成:

水素化ナトリウム (55% in oil) 24mgを懸濁させたN,N-ジメチルホルムアミド 2 mL溶液に2-シクロプロピルカルボニルアミノチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル152mgを少しずつ加えた。水素の発生が収まった後、4'-ブromoメチル-2-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル279mgのN,N-ジメチルホルムアミド溶液 3 mLを加えた。室温で3時間攪拌後、水と酢酸エチルを加え、有機層を分取した。水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液: クロロホルム)

に付し、標記化合物のテトラゾール保護体を含む画分を集めて濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、析出してきた結晶を濾去し、濾液を濃縮した。

残渣に、ジオキサン 4 ml と濃塩酸 2 ml を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応液の pH をアルカリ側とした。エーテルで洗浄した後、水層を 10% 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。エーテルより粉末とし、標記化合物 (217) 35mg を得た。

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.13 (1H, d), 7.56 (1H, s), 7.50-7.61 (2H, m), 7.38-7.41 (1H, m), 7.32 (2H, d)  
7.14 (2H, d), 5.90 (2H, s), 4.31 (2H, q), 1.80-1.90 (1H, m), 1.37 (3H, t),  
1.00-1.08 (2H, m), 0.80-0.95 (2H, m)

(2) 2-[N-シクロプロピルカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物 (218)〕の合成：

水素化ナトリウム (55% in oil) 24mg を懸濁させた N, N-ジメチルホルムアミド 2 ml 溶液に 2-シクロピルカルボニルアミノチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル 152mg を少しずつ加えた。水素の発生が収まった後、4'-ブロモメチル-2-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル 279mg の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 3 ml を加えた。室温で 3 時間攪拌後、水と酢酸エチルを加え、有機層を分取した。水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶離液：クロロホルム) に付し、標記化合物のテトラゾール保護体を含む画分を集めて濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、析出してきた結晶を濾取した。

結晶をクロロホルム 1 ml とジオキサン 3 ml の混液に溶解し、濃塩酸 2 ml を加えて、室温で攪拌した。1 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応液の pH をアルカリ側とした。エーテルで洗浄した後、水層を 10% 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取し、水洗、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を濃縮した。ジイソプロピルエーテルより粉末とし、標記化合物

(218) 32mgを得た。

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.93 (1H, d), 7.86 (1H, s), 6.90–7.50 (7H, m), 5.68 (2H, s), 4.31 (2H, q),  
1.72–1.80 (1H, m), 1.21 (3H, t), 1.06–1.01 (2H, m), 0.72–0.79 (2H, m)

### 実施例 37

実施例 36 と同様にして化合物 (219) ~ (239) を合成した

(1) 2-バレリルイミノ-5-メチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルチアゾリン [化合物 (219)] の合成:

性状 無色結晶

融点 191–192°C

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.03 (1H, d), 7.36–7.58 (3H, m), 7.24 (2H, d), 7.10 (2H, d), 6.60 (1H, s),  
5.30 (2H, s), 2.41 (2H, t), 2.19 (3H, s), 1.55–1.64 (2H, m),  
1.26–1.37 (2H, m), 0.90 (3H, t)

(2) 2-プロピオニルイミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルチアゾリン-4-カルボン酸エチルエステル [化合物 (220)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.19 (1H, d), 7.60 (1H, s), 7.53–7.60 (2H, m), 7.31–7.44 (3H, m),  
7.15 (2H, d), 5.92 (2H, s), 4.32 (2H, q), 2.58 (2H, q), 1.35 (3H, t),  
1.19 (3H, t)

(3) 2-ブチリルイミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルチアゾリン-4-カルボン酸エチルエステル [化合物 (221)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.15 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.54–7.57 (2H, m), 7.37–7.39 (1H, m),  
7.35 (2H, d), 7.15 (2H, d), 5.92 (2H, s), 4.32 (2H, q), 2.52 (2H, t),  
1.70–1.80 (2H, m), 1.34 (3H, t), 0.95 (3H, t)

(4) 2-シクロプロピルカルボニルイミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-5-エチルチアゾリン-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物(222)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.12-8.15 (1H, m), 7.13-7.59 (7H, m), 5.84 (2H, s), 4.30 (2H, q),  
2.91 (2H, q), 1.62 (1H, brs), 1.22-1.35 (6H, m), 1.02-1.05 (2H, m),  
0.86-0.88 (7H, m)

(5) 2-シクロプロピルカルボニルイミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-5-n-プロピルチアゾリン-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物(223)〕の合成：

性状 淡黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.06-8.03 (8H, m), 5.80 (2H, s), 4.27 (2H, q), 2.80 (2H, t), 1.86 (1H, brs),  
1.54-1.62 (2H, m), 1.30 (3H, t), 0.84-0.99 (7H, m)

(6) 2-シクロプロピルカルボニルイミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-5-n-ブチルチアゾリン-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物(224)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.02 (1H, d), 7.52-7.57 (2H, m), 7.39 (1H, d), 7.18 (2H, d), 7.07 (2H, d),  
5.78 (2H, s), 4.27 (2H, q), 2.79 (2H, t), 2.20-2.27 (1H, m),  
1.82-1.84 (2H, m), 1.50-1.52 (2H, m), 1.27-1.38 (5H, m), 0.88-1.98 (7H, m)

(7) 2-シクロプロピルカルボニルイミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-5-クロロチアゾリン-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物(225)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.21 (1H, dd), 7.58-7.64 (2H, m), 7.21-7.47 (3H, m), 6.93 (2H, d),

5.81 (2H, s), 4.35 (2H, q), 1.88-1.92 (1H, m), 1.35 (3H, t),

1.09-1.24 (2H, m), 0.90-0.94 (2H, m)

(8) 2-ブチリルイミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-5-n-プロピルチアゾリン-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物(226)〕の合成:

性状 淡黄色アモルファス

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCℓ<sub>3</sub>)

7.57 (1H, d), 7.09-7.40 (7H, m), 5.87 (2H, s), 4.29 (2H, q), 2.85 (2H, t),

2.53 (2H, t), 1.63-1.71 (4H, m), 1.31 (3H, t), 0.07-1.02 (6H, m)

(9) 2-ピバロイルイミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-5-エチルチアゾリン-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物(227)〕の合成:

性状 無色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCℓ<sub>3</sub>)

8.02 (1H, d), 7.09-7.65 (7H, m), 5.80 (2H, s), 4.30 (2H, q), 2.89 (2H, q),

1.32 (3H, t), 1.22 (3H, t), 1.19 (9H, s)

(10) 2-ベンゾイルイミノ-3-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル-5-エチルチアゾリン-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物(228)〕の合成:

性状 褐色油状物

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCℓ<sub>3</sub>)

8.33 (2H, d), 7.39-7.75 (11H, m), 6.04 (2H, s), 4.35 (2H, q), 2.99 (2H, q),

1.30-1.37 (6H, m)

(11) 2-ベンゾイルイミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルチアゾリン-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物(229)〕の合成:

性状 無色粉末

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCℓ<sub>3</sub>)

8.30 (2H, d), 7.18-7.69 (12H, m), 6.09 (2H, s), 4.36 (2H, q), 1.37 (3H, t)

(12) 2-ベンゾイルイミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-5-n-プロピルチアゾリン-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物(230)〕



の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

8.14-8.17 (2H, m), 7.45-7.68 (7H, m), 7.15 (2H, d), 7.06 (2H, d),  
5.83 (2H, s), 4.25 (2H, q), 2.92 (2H, t), 1.61-1.69 (2H, m), 1.20 (3H, t),  
0.94 (3H, t)

(13) 2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルチアゾリン-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物(231)〕の

合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.09 (1H, s), 7.93-7.98 (2H, m), 6.74-7.74 (10H, m), 5.98 (2H, d),  
4.12 (2H, q), 1.27 (3H, t)

(14) 2-(2-クロロベンゾイルイミノ)-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-5-n-プロピルチアゾリン-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物(232)〕の合成：

性状 淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.05 (1H, d), 7.92 (1H, d), 7.12-7.57 (10H, m), 5.91 (2H, s), 4.31 (2H, q),  
2.92 (2H, t), 1.67-1.77 (2H, m), 1.34 (3H, t), 1.00 (3H, t)

(15) 2-[N-バレリル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-メチルチアゾール〔化合物(233)〕の合成：

性状 無色結晶

融点 129℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.18 (1H, d), 7.01-7.68 (8H, m), 5.44 (2H, brs), 2.44-2.59 (2H, m),  
2.40 (3H, s), 1.64-1.75 (2H, m), 1.30-1.39 (2H, m), 0.89 (3H, t)

(16) 2-[N-ブチリル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-n-プロピルチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物

(234)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.04 (1H, d), 7.01-7.57 (7H, m), 5.36 (2H, s), 4.33 (2H, q), 3.10 (2H, t),

2.50 (2H, t), 1.68-1.79 (4H, m), 1.36 (3H, t), 1.02 (3H, t), 0.94 (3H, t)

(17) 2-[N-ブチリル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-クロロチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物(235)〕

の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.04 (1H, dd), 7.52-7.57 (2H, m), 7.36-7.38 (1H, d), 7.04-7.12 (1H, m),

5.35 (2H, s), 4.37 (2H, q), 2.53 (2H, t), 1.69-1.77 (2H, m), 1.39 (3H, t),

0.94 (3H, t)

(18) 2-[N-シクロプロピルカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチルチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物(236)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

6.94-8.00 (8H, m), 5.49 (2H, brs), 4.34 (2H, q), 3.14 (2H, q),

1.77-1.87 (1H, m), 1.30-1.39 (6H, m), 1.14 (2H, brs), 0.91-0.96 (2H, m)

(19) 2-[N-シクロプロピルカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-n-プロピルチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物(237)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

6.90-7.91 (8H, m), 5.44 (2H, brs), 4.32 (2H, q), 3.08 (2H, t),

1.59-1.74 (3H, m), 0.88-1.36 (10H, m)

(20) 2-[N-シクロプロピルカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-n-ブチルチアゾール-4-カルボン酸エチルエステ

ル〔化合物(238)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.98-8.01 (1H, m), 7.54-7.56 (2H, m), 7.35-7.38 (1H, m), 7.04-7.11 (2H, m),  
6.97-7.02 (2H, m), 5.51 (2H, s), 4.28 (2H, q), 3.11 (2H, t), 1.34-1.39 (5H, m),  
1.26-1.28 (2H, m), 1.15-1.18 (2H, m), 0.92-0.97 (6H, m)

(21) 2-[N-シクロプロピルカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-クロロチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル  
〔化合物(239)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.03 (1H, dd), 7.53-7.57 (2H, m), 7.37 (1H, dd), 7.13 (2H, d), 7.03 (2H, d),  
5.54 (2H, s), 4.37 (2H, q), 1.83-1.90 (1H, m), 1.38 (3H, t),  
1.18-1.21 (2H, m), 1.00-1.03 (2H, m)

### 実施例 38

実施例 36 ならびに実施例 37 で合成したチアゾリン-4-カルボン酸エチルエステル誘導体及びチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル誘導体を、水酸化ナトリウム水溶液もしくは塩酸／酢酸混液によりエステルを加水分解して、化合物(240)～(256)を合成した。

(1) 2-プロピオニルイミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルチアゾリン-4-カルボン酸〔化合物(240)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO}-d_6$ )

7.90 (1H, s), 7.49-7.68 (4H, m), 7.05-7.14 (4H, m), 5.79 (2H, s),  
2.42 (2H, q), 1.06 (3H, t)

(2) 2-ブチリルイミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルチアゾリン-4-カルボン酸〔化合物(241)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO}-d_6$ )

7.90 (1H, s), 7.54-7.64 (4H, m), 7.10 (2H, d), 7.05 (2H, d), 5.78 (2H, s),  
2.38 (2H, t), 1.54-1.64 (2H, m), 0.85 (3H, t)

(3) 2-シクロプロピルカルボニルイミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルチアゾリン-4-カルボン酸 [化合物(242)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ )

7.89 (1H, s), 7.55-7.66 (4H, m), 7.06-7.12 (4H, m), 5.76 (2H, s),  
1.70-1.76 (1H, m), 0.80-0.83 (4H, m)

(4) 2-シクロプロピルカルボニルイミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-ル)ビフェニル-4-イル]メチル-5-エチルチアゾリン-4-カルボン酸 [化合物(243)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ )

7.52-7.63 (4H, m), 7.06 (4H, s), 5.70 (2H, s), 2.93 (2H, q),  
1.69-1.75 (1H, m), 1.17 (3H, t), 0.79-0.82 (4H, m)

(5) 2-シクロプロピルカルボニルイミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-5-n-プロピルチアゾリン-4-カルボン酸 [化合物(244)]

の合成:

性状 淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ )

7.52-7.67 (4H, m), 7.06 (4H, s), 5.69 (2H, s), 2.90 (2H, t), 1.73 (1H, brs),  
1.56-1.64 (2H, m), 0.79-0.96 (7H, m)

(6) 2-シクロプロピルカルボニルイミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-5-n-ブチルチアゾリン-4-カルボン酸 [化合物(245)] の

合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ )

7.67-7.70 (2H, m), 7.55-7.61 (2H, m), 7.04-7.13 (4H, m), 5.71 (2H, s),  
2.92-2.96 (2H, m), 2.17-2.26 (2H, m), 1.71-1.77 (1H, m),  
1.53-1.58 (2H, m), 0.78-0.92 (7H, m)

(7) 2-ピバロイルイミノ-3-[2'-(テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-5-エチルチアゾリン-4-カルボン酸〔化合物(246)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.50-7.69(4H, m), 7.15(2H, d), 7.04(2H, d), 5.70(2H, s), 2.94(2H, q),  
1.19(3H, t), 1.12(9H, s)

(8) 2-ベンゾイルイミノ-3-(2'-シアノビフェニル-4-イル)メチル-5-エチルチアゾリン-4-カルボン酸〔化合物(247)〕の合成：

性状 淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.33(2H, d), 7.41-7.76(11H, m), 6.09(2H, s), 3.09(2H, q), 1.35(3H, t)

(9) 2-ベンゾイルイミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルチアゾリン-4-カルボン酸〔化合物(248)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

8.15-8.18(2H, m), 7.46-7.65(8H, m), 7.22(2H, d), 7.06(2H, d),  
5.97(2H, s)

(10) 2-ベンゾイルイミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-5-n-プロピルチアゾリン-4-カルボン酸〔化合物(249)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

8.15(2H, d), 7.38-7.63(7H, m), 7.17(2H, d), 7.07(2H, d), 5.89(2H, s),  
2.96(2H, t), 1.61-1.70(2H, m), 0.94(3H, t)

(11) 2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルチアゾリン-4-カルボン酸〔化合物(250)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

8.06(1H, s), 7.04-7.82(8H, m), 7.14(2H, d), 7.05(2H, d), 5.89(2H, s)

(12) 2-(2-クロロベンゾイル)イミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェ

ニル-4-イル]メチル-5-n-プロピルチアゾリン-4-カルボン酸〔化合物(251)〕の合成：

性状 淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.04-7.81 (12H, m), 5.82 (2H, s), 2.98 (2H, t), 1.59-1.73 (2H, m),  
0.94 (3H, t)

(13) 2-[N-ブチリル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-クロロチアゾール-4-カルボン酸〔化合物(252)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.65-7.70 (2H, m), 7.56-7.59 (2H, m), 7.28 (2H, d), 7.08 (2H, d),  
5.45 (2H, s), 2.56 (3H, t), 1.51-1.58 (2H, m), 0.85 (3H, t)

(14) 2-[N-シクロプロピルカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノチアゾール-4-カルボン酸〔化合物(253)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

8.05 (1H, s), 7.54-7.67 (4H, m), 7.21 (2H, d), 7.08 (2H, d), 5.73 (2H, s),  
2.09-2.13 (1H, m), 0.88-0.94 (4H, m)

(15) 2-[N-シクロプロピルカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチルチアゾール-4-カルボン酸〔化合物(254)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.06-7.64 (8H, m), 5.68 (2H, s), 3.10 (2H, q), 2.10 (1H, brs), 1.23 (3H, t),  
0.89 (4H, brs)

(16) 2-[N-シクロプロピルカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-n-プロピルチアゾール-4-カルボン酸〔化合物(255)〕の合成：

性状 淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.06-7.67 (8H, m), 5.68 (2H, s), 3.06 (2H, t), 2.08 (1H, brs),

1.59-1.68 (2H, m), 0.78-0.93 (7H, m)

(17) 2-[N-シクロプロピルカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-クロロチアゾール-4-カルボン酸 [化合物(256)]

の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.65-7.68 (2H, m), 7.53-7.57 (2H, m), 7.22 (2H, d), 7.08 (2H, d),

5.67 (2H, s), 2.08-2.19 (1H, m), 0.87-0.93 (4H, m)

### 実施例 3 9

実施例 3 8 で合成した化合物を、更に水酸化ナトリウム水溶液で脱アシル化することにより化合物 (257) ~ (259) を合成した。

(1) 2-イミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-5-エチルチアゾリン-4-カルボン酸 [化合物(257)] の合成:

性状 淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

6.85-7.66 (m, 8H), 4.52 (brs, 2H), 3.00 (q, 2H), 1.15 (t, 3H)

(2) 2-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチルチアゾール-4-カルボン酸 [化合物(258)] の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

8.04 (1H, brs), 7.53-7.68 (4H, m), 7.28 (2H, d), 7.07 (2H, d), 4.43 (2H, d),

2.98 (2H, q), 1.14 (3H, t)

(3) 2-[(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチルアミノ]-5-n-プロピルチアゾール-4-カルボン酸 [化合物(259)] の合成:

性状 淡紫色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

8.00 (1H, brs), 7.05-7.65 (8H, m), 4.43 (2H, d), 2.95 (2H, t),

1. 46-1. 59 (2H, m), 0. 89 (3H, t)

以下、実施例 4 0～実施例 4 4 まで、主に本発明の好ましい製造法である製造方法 1 による、以下の 2 つのチアゾール誘導体の合成について記載した。

〔チアゾール酢酸誘導体〕の合成

#### 実施例 4 0

(1) 2-[N-ブチリル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノチアゾール-4-酢酸エチルエステル〔化合物(260)〕の合成：

水素化ナトリウム (55% in oil) 40mgを懸濁させたN,N-ジメチルホルムアミド 5 ml溶液に2-ブチリルアミノチアゾール-4-酢酸エチルエステル 0. 2 gを少しずつ加えた。水素の発生が収まった後、4'-ブロモメチル-2-(N-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)ビフェニル 0. 4 gのN,N-ジメチルホルムアミド溶液 5 mlを加えた。室温で3時間攪拌後、水と酢酸エチルを加え、有機層を分取した。水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム）に付し、主成分を含む画分を集めて濃縮した。

残渣をジオキサン 5 mlに溶解し、10%塩酸 1 mlを加えて、室温で攪拌した。2時間後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、反応液のpHをアルカリ側とした。エーテルで洗浄した後、水層を塩酸でpHを2～3とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取した後、水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濾過し、濾液を濃縮した。残渣を放置すると結晶化してきた。ジイソプロピルエーテルを加えて、濾取し、標記化合物(260) 78mgを得た。

性状 無色結晶

融点 170-172℃

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8. 10 (1H, d), 6. 80-7. 60 (8H, m), 5. 45 (2H, s), 4. 10 (2H, q), 3. 68 (2H, s),

2. 58 (2H, t), 1. 72-1. 79 (2H, m), 1. 22 (3H, t), 0. 98 (3H, t)

〔アルキルアミノチアゾール誘導体〕の合成

#### 実施例 4 1

2-[N-n-プロピル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]



アミノ-5-n-プロピルチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物(261)〕  
の合成:

n-プロピルチオウレア270mg、3-クロロ-2-オキソヘキサン酸エチルエステル441mg、及びピリジン0.28mlをエタノール10mlに加え、3時間半加熱還流した。溶媒を留去した。クロロホルム20mlで抽出し、希塩酸10mlで洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム／メタノール＝100／1）で分離し、400mgの2-n-プロピルアミノ-5-n-プロピルチアゾール-4-カルボン酸エチルエステルを得た。

得られた2-アミノチアゾール体400mg、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2-(1H)-ピリミジノン380mgをテトラヒドロフラン3mlに加え、氷冷下リチウムヘキサメチルジシラザン1.0M テトラヒドロフラン溶液1.5mlをゆっくり加えた。そのまま20分攪拌した。2-(2-トリフェニルメチルテトラゾール-5-イル)-4'-ブromoメチルビフェニル820mgのテトラヒドロフラン2ml溶液を氷冷下に加え、室温で3時間攪拌した。溶媒を留去した。酢酸エチル40mlで抽出し、希塩酸20mlで洗い、飽和食塩水20mlで洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム）で分離し、510mgの黄色油状物を得た。

黄色油状物510mgをジオキサン20mlに加え、室温で濃塩酸18mlを加え、1時間半攪拌した。水40mlを加え、酢酸エチル40mlで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム→酢酸エチル）で分離し、標記化合物(261)149mgを得た。

性状 淡黄色アモルファス

<sup>1</sup>H-NMR (δ ppm in CDCl<sub>3</sub>)

8.10 (1H, d), 7.03-7.57 (7H, m), 4.70 (2H, s), 4.30 (2H, q), 3.32 (2H, brs),  
3.03 (2H, t), 1.60-1.69 (4H, m), 1.35 (3H, t), 0.90-1.03 (6H, m)

#### 実施例 4 2

実施例 4 1 と同様にして化合物(262)～(267)を合成した。

(1) 2-[N-n-ブチル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-n-プロピルチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物(262)〕

の合成：

性状 橙色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.08 (1H, d), 7.02-7.57 (7H, m), 4.68 (2H, s), 4.30 (2H, q), 3.34 (2H, t),  
3.03 (2H, t), 1.60-1.69 (4H, m), 1.32-1.37 (5H, m), 0.91-1.03 (6H, m)

(2) 2-[N-シクロプロピルメチル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-n-プロピルチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル  
〔化合物(263)〕の合成：

性状 橙色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.93 (1H, d), 6.89-7.57 (7H, m), 4.69 (2H, s), 4.27 (2H, q), 3.20 (2H, t),  
3.02 (2H, t), 1.60-1.72 (2H, m), 1.32 (3H, t), 0.85-1.03 (4H, m),  
0.50 (2H, d), 0.17 (2H, d)

(3) N-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イルメチル]-N-(5-n-プロピル-4-エトキシカルボニルチアゾール-2-イル)アミノ酢酸エチルエステル〔化合物(264)〕の合成：

性状 黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

6.99-8.01 (8H, m), 4.62 (2H, s), 4.29 (2H, q), 4.18 (2H, q), 4.12 (2H, s),  
3.02 (2H, t), 1.62-1.71 (2H, m), 1.34 (3H, t), 1.25 (3H, t), 0.99 (3H, t)

(4) 2-[N-ベンジル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチルチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物(265)〕

の合成：

性状 アモルファス

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.14 (1H, d), 7.08-7.57 (12H, m), 4.66, 4.63 (each 2H, each s),  
4.32 (2H, q), 3.09 (2H, q), 1.36 (3H, t), 1.27 (3H, t)

(5) 2-[N-ベンジル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-n-プロピルチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物

(266)〕の合成：

性状 淡黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.01 (1H, d), 6.85-7.59 (12H, m), 4.59, 4.56 (each 2H, each s),

4.30 (2H, q), 3.02 (2H, t), 1.62-1.71 (2H, m), 1.35 (3H, t), 0.99 (3H, t)

(6) 2-[N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル-N-(2-メトキシカルボニルフェニル)メチル]アミノ-5-n-プロピルチアゾール-4-カルボン酸エチルエステル〔化合物(267)〕の合成：

性状 淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

6.97-8.01 (12H, m), 4.97, 4.65 (each 2H, each s), 4.30 (2H, q),

3.80 (3H, s), 3.01 (2H, t), 1.61-1.69 (2H, m), 1.35 (3H, t), 0.98 (3H, t)

#### 実施例 4 3

2-[N-n-プロピル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-n-プロピルチアゾール-4-カルボン酸〔化合物(268)〕の合成：

実施例 4 1 化合物(261) 230mgをエタノール2mlに加え、10%水酸化ナトリウム水溶液1mlを加えた。室温で4時間攪拌した後、20%塩酸で酸性とし、酢酸エチル40mlで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去した。n-ヘキサンを加え、固体を濾取した。90mgの標記化合物(268)を得た。

性状 淡褐色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO}-d_6$ )

7.54-7.71 (4H, m), 7.23 (2H, d), 7.07 (2H, d), 4.66 (2H, s), 3.31 (2H, t),

2.97 (2H, t), 1.47-1.57 (4H, m), 0.81-0.93 (6H, m)

実施例 4 4 実施例 4 3と同様にして化合物(269)～(272)を合成した。

(1) 2-[N-n-ブチル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-n-プロピルチアゾール-4-カルボン酸〔化合物(269)〕の合成：

性状 淡褐色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO}-d_6$ )

7.54-7.68 (4H, m), 7.23 (2H, d), 7.07 (2H, d), 4.66 (2H, s), 3.34 (2H, t),

3.00 (2H, t), 1.47-1.60 (4H, m), 1.20-1.33 (2H, m), 0.85-0.93 (6H, m)

(2) 2-[N-シクロプロピルメチル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-n-プロピルチアゾール-4-カルボン酸〔化合物(270)〕

の合成:

性状 淡橙色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

6.81-7.86 (8H, m), 4.67 (2H, s), 3.22 (2H, d), 3.06 (2H, t),

1.57-1.88 (2H, m), 0.88-1.00 (4H, m), 0.51 (2H, d), 0.17 (2H, d)

(3) 2-[N-ベンジル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチルチアゾール-4-カルボン酸〔化合物(271)〕の合成:

性状 淡黄色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.06-7.72 (13H, m), 4.65 (4H, s), 3.00 (2H, q), 1.14 (3H, t)

(4) 2-[N-ベンジル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-n-プロピルチアゾール-4-カルボン酸〔化合物(272)〕の合成:

性状 淡黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

7.06-7.71 (12H, m), 6.75-6.78 (1H, m), 4.66 (4H, s), 2.97 (2H, t),

1.47-1.61 (2H, m), 0.89 (3H, t)

以下、製造方法-1によるベンゾチアゾリン、ベンゾチアゾール誘導体(基A/A-5, A-6)の合成について記載した。

#### 実施例 4 5

実施例 1 (1)および(2)と同様にして、化合物(273)~化合物(276)を合成した。

(1) 2-シクロプロピルカルボニルイミノ-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル]メチルベンゾチアゾリン〔化合物(273)〕の合成:

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.13-8.03 (12H, m), 5.75 (2H, s), 1.86-1.95 (1H, m), 1.20-1.28,

0.94-0.98 (each 2H, each m)

(2) 2-[N-シクロプロピルカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノベンゾチアゾール〔化合物(274)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ )

7.06-7.89 (12H, m), 5.64 (2H, s), 1.85-1.99 (1H, m), 0.86-0.96 (4H, m)

(3) 2-シクロプロピルカルボニルイミノ-5,6-ジメチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルベンゾチアゾリン〔化合物(275)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ )

7.43-7.62 (6H, m), 7.23 (2H, d), 7.08 (2H, d), 5.59 (2H, s), 2.27 (6H, s),

1.81 (1H, m), 0.80-0.88 (4H, m)

(4) 2-[N-シクロプロピルカルボニル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5,6-ジメチルベンゾチアゾール〔化合物(276)〕の合成：

性状 無色結晶

融点 234-235℃

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in DMSO- $d_6$ )

7.57-7.70 (6H, m), 7.23 (2H, d), 7.08 (2H, d), 5.78 (2H, s), 2.31 (6H, s),

2.15 (1H, m), 0.80-0.96 (4H, m)

以下、製造方法-1によるオキサジアゾール誘導体(基A/A-12)の合成について記載した。

#### 参考例 8

2-アミノ-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾールの合成：

n-プロピオニルチオセミカルバジド40.3gと一酸化鉛180gをn-プロパノール600 ml中に加えた。一晚、加熱還流後、室温に戻し不溶物を濾去した。濾液を濃縮し、残渣をエタノールより再結晶することにより標記化合物16.7gを得た。

#### 参考例 9

2-バレロイルアミノ-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾールの合成

2-アミノ-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール1.0gをピリジン1mlとテトラヒド

ロフラン10ml中に加えた。ドライアイス／メタノール冷却下、バレロイルクロリド1.2gを滴下した。1時間後、水と酢酸エチルを加え、攪拌した。有機層を分取し、水洗、無水硫酸マグネシウム乾燥後、濾過した。濾液を濃縮、残渣を放置すると結晶化してきた。ジイソプロピルエーテルを加えて、濾取し、乾燥することにより標記化合物0.26gを得た。

#### 実施例 4 6

2-バレロイルアミノ-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾールを原料とし、実施例1と同様にして反応を行った結果、対応するオキサジアゾール誘導体のみが得られた。

2-[N-バレロイル-N-(2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)メチル]アミノ-5-エチル-1,3,4-オキサジアゾール〔化合物(277)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.88-8.08 (1H, m), 7.05-7.75 (7H, m), 5.04 (2H, s), 2.80-2.90 (2H, m),  
2.55-2.72 (2H, m), 1.48-1.72 (2H, m), 1.20-1.40 (5H, m), 0.90 (3H, t)

製造方法-1によるイソオキサゾリン誘導体 (基A/A-17) の合成

#### 実施例 4 7

3-シクロプロピルカルボニルアミノ-5-メチルイソオキサゾール及び3-ブチリルアミノ-5-メチルイソオキサゾールを原料とし、実施例-3と同様の反応に付し、単一生成物として(278)と(279)を得た。

(1) 3-シクロプロピルカルボニルイミノ-5-メチル-2-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルイソオキサゾリン〔化合物(278)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.04 (1H, d), 7.02-7.79 (8H, m), 5.05 (2H, s), 2.41 (3H, s),  
1.79-1.83 (1H, m), 1.07-1.13 (2H, m), 0.84-0.88 (2H, m)

(2) 3-ブチリルイミノ-5-メチル-2-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチルイソオキサゾリン〔化合物(279)〕の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

7.89 (1H, d), 7.02-7.48 (8H, m), 4.92 (2H, s), 2.37 (2H, t), 2.29 (3H, s),  
1.62-1.70 (2H, m), 0.89 (3H, t)

#### 実施例 48

実施例 18 及び 20 と同様にして化合物 (280) と (281) を合成した。

(1) cis-3-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]-5-ノルボルネン-2-カルボン酸ベンジルエステル [化合物 (280)] の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{CDCl}_3$ )

8.14 (1H, dd), 7.15-7.65 (12H, m), 6.23 (2H, s), 5.38 (2H, s), 4.88 (2H, dd),  
3.62-3.67 (1H, m), 3.39-3.43 (1H, m), 2.81 (2H, q), 1.39-1.51 (2H, m),  
1.30 (3H, t)

(2) cis-3-[[5-エチル-3-[2'-(1H-テトラゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル]メチル-1,3,4-チアジアゾリン-2-イリデン]アミノカルボニル]-5-ノルボルネン-2-カルボン酸 [化合物 (281)] の合成：

性状 無色粉末

$^1\text{H-NMR}$  ( $\delta$  ppm in  $\text{DMSO-d}_6$ )

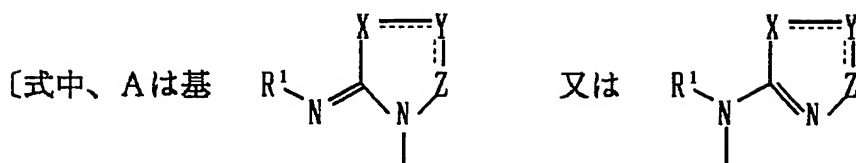
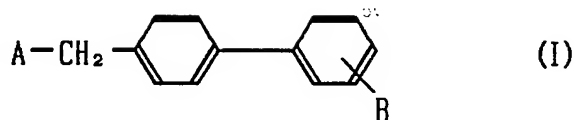
7.51-7.68 (4H, m), 7.30 (2H, d), 7.10 (2H, d), 6.34 (1H, m), 6.10 (1H, m),  
5.48 (2H, s), 2.70-3.20 (4H, m), 2.88 (2H, q), 1.15-1.57 (2H, m),  
1.24 (3H, t)

#### 産業上の利用可能性

本発明化合物 (I) 及びその塩は、強力なアンジオテンシン II 拮抗作用を有し、高血圧症、心臓疾患、脳卒中等の循環器系疾患の予防及び治療剤として有用である。

## 請求の範囲

## 1. 次の一般式 (I)



(ここで、 $R^1$ は水素原子、低級アルキル基、シクロ低級アルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基、置換基を有していてもよいアラルキル基、置換基を有していてもよいアシル基又はアミノ酸残基を示し、 $X$ は酸素原子、硫黄原子又は基 $=CH-$ を示し、 $Y$ は窒素原子又は基 $=CR^2-$ を示し、 $Z$ は酸素原子、窒素原子又は基 $=CR^3-$ を示し(但し、 $Y$ 及び $Z$ は同時にヘテロ原子ではない)、 $R^2$ 及び $R^3$ は互いに独立して水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、保護されていてもよいカルボキシ基、シクロ低級アルキル基、低級アルケニル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基又はアリール基を示すか又は $R^2$ 、 $R^3$ 及びこれらと隣接する炭素原子と共に置換基を有していてもよいベンゼン環を形成してもよい)を示し、 $B$ はシアノ基、保護されていてもよいカルボキシ基又は保護されていてもよいテトラゾール-5-イル基を示し、  
 ----- は二重結合又は単結合を示す。]

で表わされるビフェニルメタン誘導体又はその塩。

2. 請求項1記載のビフェニルメタン誘導体又はその塩を有効成分として含有する循環器系疾患治療剤。
3. 請求項1記載のビフェニルメタン誘導体又はその塩を有効成分として含有する血圧降下剤。
4. 請求項1記載のビフェニルメタン誘導体又はその塩の医薬としての使用。
5. 請求項1記載のビフェニルメタン誘導体又はその塩の循環器系疾患治療剤としての使用。



6. 請求項 1 記載のビフェニルメタン誘導体又はその塩の血圧降下剤としての使用。
7. 請求項 1 記載のビフェニルメタン誘導体又はその塩の有効量を投与することを特徴とする循環器系疾患の治療方法。
8. 循環器系疾患が高血圧症である請求項 1 記載の治療方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01134

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. C1<sup>5</sup> C07D261/14, 263/48, 263/58, 271/06, 271/10, 277/42, 277/82, 285/08, 413/10, 413/12, 417/10, A61K31/41, 31/42, 31/425  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int. C1<sup>5</sup>  
C07D261/14, 263/48, 263/58, 271/06, 271/10, 277/82, 285/08, 413/10, 413/12, 417/10, A61K31/41, 31/42, 31/425

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, A, 63-23868 (E. I. Du Pont de Nemours and Co.), February 1, 1988 (01. 02. 88), & EP, A, 253310 & US, A, 5138069	1-3
Y	JP, A, 3-27362 (Merk & Co., Inc.), February 5, 1991 (05. 02. 91), & EP, A, 400835	1-3
Y	JP, A, 3-501020 (E. I. Du Pont de Nemours and Co.), March 7, 1991 (07. 03. 91), & EP, A, 324377 & US, A, 5128355	1-3
Y	JP, A, 3-74369 (Merk & Co., Inc.), March 28, 1991 (28. 03. 91), & EP, A, 401030 & US, A, 5064825	1-3

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
 "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
 "E" earlier document but published on or after the international filing date  
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
 "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed  
 "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
October 22, 1993 (22. 10. 93)

Date of mailing of the international search report  
November 16, 1993 (16. 11. 93)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office  
Facsimile No.

Authorized officer  
Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/01134

**Box I** Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4 to 8  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Claims 4 to 8 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II** Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC)) Int. Cl. <sup>8</sup> C07D261/14, 263/48, 263/58, 271/06, 271/10, 277/42, 277/82, 285/08, 413/10, 413/12, 417/10, A61K31/41, 31/42, 31/425		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC)) Int. Cl. <sup>8</sup> C07D261/14, 263/48, 263/58, 271/06, 271/10, 277/42, 277/82, 285/08, 413/10, 413/12, 417/10, A61K31/41, 31/42, 31/425		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語) CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, A, 63-23868 (イー・アイ・デュボン・ド・ ネモアース・アンド・コンパニー), 1. 2月, 1988 (01. 02. 88) & EP, A, 253310 & US, A, 5138069	1 - 3
Y	JP, A, 3-27362 (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド), 5. 2月, 1991 (05. 02. 91) & EP, A, 400835	1 - 3
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 22. 10. 1993	国際調査報告の発送日 16. 11. 93	
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 郵便番号100 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 大宅 郁 治	4 C 9 2 8 3
電話番号 03-3581-1101 内線		3453

C (続き). 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP, A, 3-501020 (イー・アイ・デュボン・ド・ ネモアース・アンド・コンパニー), 7. 3月. 1991 (07. 03. 91) & EP, A, 324377 & US, A, 5128355	1 - 3
Y	JP, A, 3-74369 (メルク エンド カムパニー インコーポレーテッド), 28. 3月. 1991 (28. 03. 91) & EP, A, 401030 & US, A, 5064825	1 - 3

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの1の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 4 - 8 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、

**請求の範囲 4 - 8 は、人の身体の治療による処置の方法である。**

2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4（a）の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの2の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。